



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**« ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ »**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η Θεραπεία της Πλασμαφαίρεσης

Ελένη Τσιμητρέα

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Θεόδωρος Ελευθεριάδης, Αναπληρωτής καθηγητής Νεφρολογίας, Επιβλέπων
Ιωάννης Στεφανίδης, Καθηγητής Νεφρολογίας – Παθολογίας
Δέσποινα Κυριακού, Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγίσεων

Λάρισα, Φεβρουάριος, 2020



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**« ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ »**

MASTER THESIS

PLASMAPHERESIS THERAPY

Larisa, February, 2020

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στην Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

Περίληψη

Εισαγωγή: Η πλασμαφαίρεση είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την απομάκρυνση, ανταλλαγή ή επιστροφή του πλάσματος του αίματος ή των συστατικών του από και προς την κυκλοφορία του αίματος. Ως εκ τούτου, είναι μια εξωσωματική θεραπεία (μια ιατρική διαδικασία που εκτελείται έξω από το σώμα) κατά την οποία ο εξωσωματικός διαχωρισμός των συστατικών αίματος καταλήγει σε ένα φιλτραρισμένο προϊόν πλάσματος. Το φιλτραρισμένο προϊόν πλάσματος από το ολικό αίμα μπορεί να επιτευχθεί με φυγοκέντρηση ή με τη χρήση ημιδιαπερατών μεμβρανών. Η φυγοκέντρηση εκμεταλλεύεται τις διαφορετικές ιδιότητες των διαφόρων συστατικών αίματος όπως των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και του πλάσματος. Η πλασμαφαίρεση που βασίζεται στην χρήση ημιδιαπερατής μεμβράνης πραγματοποιείται εκμεταλλευόμενη τις διαφορές στο μέγεθος των σωματιδίων για να φιλτράρει το πλάσμα από τα υπόλοιπα κυτταρικά συστατικά του αίματος.

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετική με την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης στην θεραπεία διαφόρων διαταραχών, ως θεραπεία πρώτης γραμμής ή σε συνδυασμό με άλλες στοχευόμενες θεραπείες.

Μεθοδολογία: Στην παρούσα μελέτη αναζητήθηκαν ερευνητικά άρθρα από ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (PubMed, Science Direct, Elsevier) και ως λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν τα λήμματα: Πλάσμα, Πλασμαφαίρεση, Θεραπευτική Πλασμαφαίρεση, Ανταλλαγή Πλάσματος, Φρέσκο – Καταψυγμένο Πλάσμα, θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων και αγγειίτιδων.

Αποτελέσματα: Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αποτελεί μια θεραπευτική μέθοδο με πολλές εφαρμογές και ενδείξεις, που συνεχώς αναθεωρούνται για την αντιμετώπιση αρκετών νοσολογικών καταστάσεων. Τα αποτελέσματα δημοσιευμένων μελετών μέχρι και σήμερα είναι ενθαρρυντικά, καθώς αναδεικνύουν την συμβολή της στην αντιμετώπιση μιας πληθώρας σοβαρών νοσολογικών

καταστάσεων και ειδικότερα όταν οι ήδη εφαρμοσμένες θεραπείες πρώτης γραμμής είναι μη ή μερικώς αποτελεσματικές.

Συμπεράσματα: Περαιτέρω κλινικές μελέτες απαιτούνται για τον καθορισμό κριτηρίων που αφορούν την έναρξη αλλά και την διάρκεια κάθε συνεδρίας πλασμαφαίρεσης, την ανάγκη συνδυασμού της πλασμαφαίρεσης με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, το κόστος, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και τις βέλτιστες παραμέτρους της διαδικασίας, που ελαχιστοποιούν τις επιπλοκές της.

Λέξεις – κλειδιά: Πλασμαφαίρεση, Πλάσμα, Ανταλλαγή πλάσματος, Φρέσκο – Καταψυγμένο Πλάσμα.

PLASMAPHERESIS THERAPY

Abstract

Introduction: Plasmapheresis is a term used to describe the removal or exchange or return of blood plasma or its components from the blood circulation. It is thus an extracorporeal therapy (a medical procedure performed outside the body) in which extracorporeal separation of blood components results in a filtered plasma product. The filtering of plasma from whole blood can be accomplished via centrifugation or the use of semipermeable membranes. Centrifugation takes advantage of the different specific gravities inherent to various blood products, such as red blood cells, white blood cells, platelets, and plasma. Membrane plasma separation uses differences in particle size to filter plasma from the cellular components of blood.

Aim of Study: The present study is a review of current literature on the efficacy of plasmapheresis in the treatment of various disorders, as first-line therapy or in combination with other targeted therapies.

Methodology: Research articles from electronic databases (PubMed, ScienceDirect, Elsevier) were searched in this study with the following keywords: Plasma, Plasmapheresis, Therapeutic Plasmapheresis, Plasma Exchange, Fresh Frozen Plasma, therapy of Autoimmune Diseases and Vasculitis,.

Results: Therapeutic plasmapheresis is a therapeutic method with many applications and indications that are constantly being reviewed to treat several medical conditions. The results of published studies to date have been encouraging as they highlight its contribution to the treatment of a variety of serious medical conditions, and in particular when first-line treatments are ineffective or partially effective.

Conclusions: Further clinical studies are needed to determine the criteria for the initiation and duration of each plasmapheresis session, the need to combine plasmapheresis with other therapeutic methods, the cost, the adverse reactions as well as the optimal parameters of the procedure and minimize its effects.

Keywords: Plasmapheresis, Plasma, Therapy, Plasma Exchange, Fresh Frozen Plasma.

Ευχαριστίες

Η ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση και καθοδήγηση ανθρώπων του εργασιακού και μη περιβάλλοντός μου, οι οποίοι αγκάλιασαν την προσπάθεια μου με την εμπιστοσύνη τους προς το πρόσωπό μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή και επιβλέποντα της εργασίας μου κ. Θεόδωρο Ελευθεριάδη, ο οποίος με τις γνώσεις και την εμπειρία του συνέβαλε στα μέγιστα για την ολοκλήρωση της παρούσας προσπάθειας. Με την καθοδήγησή του επέτυχα ένα ακόμη ακαδημαϊκό στόχο στην μακρά και επίπονη πορεία προς την επαγγελματική μου ολοκλήρωση.

Επίσης, δεν θα μπορούσα να παραβλέψω την αμέριστη υποστήριξη της οικογένειάς μου σε κάθε βήμα της επαγγελματικής σταδιοδρομίας μου, η οποία είναι πάντα δίπλα μου με διακριτικότητα, κατανόηση και αγάπη.

Περιεχόμενα

Εισαγωγή.....	1
Ιστορική ανασκόπηση.....	3
Μέθοδοι συλλογής πλάσματος	4
Κεφάλαιο 1	5
1.1 Θεραπευτική Πλασμαφαίρεση	5
1.2 Τρόποι εφαρμογής της Πλασμαφαίρεσης.....	5
1.3 Διαδικασίες διαχωρισμού πλάσματος από το αίμα.....	7
1.4 Εξοπλισμός.....	9
1.5 Προετοιμασία ασθενούς.....	10
1.6 Παρακολούθηση ασθενούς	11
1.7 Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενούς (follow – up).....	11
Κεφάλαιο 2.	12
2.1. Πλασμαφαίρεση : Γενικές Θεραπευτικές Κατηγορίες (ενδείξεις).....	12
2.2. Νοσήματα Κατηγορίας I.....	14
2.2.1. Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα.....	14
2.2.2. Σύνδρομο υπεργλοιότητας	16
2.2.3. Σύνδρομο Goodpasture	16
2.2.4. Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια	17
2.2.5. Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο aHUS.....	18
2.2.6. Σύνδρομο Guillain-Barre	19
2.2.7. Μυασθένεια Gravis.....	20
2.2.8. Αναστολείς παραγόντων πήξης	20
2.2.9. Νόσος του Wilson	21
2.2.10. Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία.....	23
2.3. Νοσήματα Κατηγορίας II.....	24
2.3.1. Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα	25
2.3.2. Μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton	26
2.3.3. Σύνδρομο HELLP.....	28
2.3.4. Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων : ΑΦΣ (APS ή APLS)	29
2.3.5. Πέμφιγα	30
2.3.6. Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα	31
2.3.7. Κρυοσφαιριναιμία.	31
2.3.8. Πορφύρα μετά τη μετάγγιση (Post Transfusion Purpura).....	33

2.3.9. Νόσος ψυχροσυγκολλητινών.....	33
2.3.10. Δηλητηρίαση από φαρμακευτικές ουσίες και μανιτάρια.	34
2.3.11. Ανοσοπενικές Αγγειίτιδες.....	36
2.3.12. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	37
2.4. Νοσήματα Κατηγορίας III.....	38
2.4.1. Σύνδρομο Adamantiadis - Behçet.....	39
2.4.2. Πολλαπλή Σκλήρυνση	40
2.4.3. Ακραία εκδήλωση θυρεοτοξίκωσης (thyroidstorm).....	40
2.4.4. Σκληρόδερμα	42
2.4.5. Νεφροπάθεια IgA.....	43
2.5. Νοσήματα Κατηγορίας IV	43
2.5.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα	44
2.5.2. Νεφρίτιδα ΣΕΛ.....	45
2.5.3. Απλαστική αναιμία	45
2.5.4. Κεραυνοβόλος Ηπατική Ανεπάρκεια.....	46
2.5.5. Ψωρίαση	47
2.5.6. Μεμβρανώδης νεφροπάθεια.	47
2.5.7. Πολυμυοσίτιδα – δερματομυοσίτιδα.....	47
Κεφάλαιο 3.	48
3.1 Αντενδείξεις πλασμαφαίρεσης.....	48
3.2 Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης	49
3.3 Πρόληψη επιπλοκών πλασμαφαίρεσης.....	50
Κεφάλαιο 4.	51
4.1 Φαρμακοθεραπεία	51
Κεφάλαιο 5.	53
5.1 Συμπεράσματα.....	53
Βιβλιογραφία	56
Ελληνική.....	56
Ξενόγλωσση	58

Εισαγωγή

Το αίμα και πιο ειδικά το πλάσμα μπορεί να περιέχει βλαβερά αντισώματα που οδηγούν σε ποικίλες νοσηρές καταστάσεις. Μια ειδική μηχανή χρησιμοποιείται για να αφαιρέσει το νοσογόνο πλάσμα και να το αντικαταστήσει με υγιές πλάσμα ή υποκατάστατο πλάσματος. Αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως ανταλλαγή πλάσματος.

Ο όρος Πλασμαφαίρεση (Plasmapheresis) περιγράφει μια θεραπευτική διαδικασία κατά την οποία το πλάσμα διαχωρίζεται από τα κύτταρα του αίματος (Darras et al, 2015). Η διαδικασία αυτή χρησιμοποιείται προκειμένου να απομακρυνθούν από αυτό παράγοντες όπως αντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα (Cortese et al, 2011). Σύμφωνα με άλλους ερευνητές, καλείται και ανταλλαγή πλάσματος (Plasma Exchange) γιατί σε αυτή, συμπεριλαμβάνεται και η διαδικασία κατά την οποία το πλάσμα φιλτράρεται από νοσογόνους παράγοντες ή αντικαθίσταται με άλλο διάλυμα όπως αλατούχο ορό ή αλβουμίνη και επιστρέφει εκ νέου στον οργανισμό του ασθενούς, με σκοπό την αντιμετώπιση διάφορων νοσημάτων (Pham et al, 2016).

Οι νοσογόνοι παράγοντες του πλάσματος, είναι αντισώματα του ασθενούς που δεν κατευθύνονται να βλάψουν ξένα κύτταρα προς το σώμα (όπως στην περίπτωση ενός ιού), αλλά κύτταρα του ιδίου του σώματος του ασθενούς (αυτοάνοσο νόσημα). Για παράδειγμα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση τα αντισώματα και τα ανοσοσυμπλέγματά τους επιτίθενται στο περίβλημα των νεύρων, με αποτέλεσμα την μυϊκή δυσλειτουργία του ασθενούς. Η πλασμαφαίρεση μπορεί να ανακόψει την επίθεση αυτή, αφαιρώντας το πλάσμα που περιέχει τα αντισώματα και αντικαθιστώντας το με νέο πλάσμα (Dau, et al 1980).

Η θεραπεία αντικατάστασης πλάσματος (Therapeutic Plasma Exchange, TPE) είναι εξωσωματική τεχνική κάθαρσης του πλάσματος του ασθενούς, σχεδιασμένη για απομάκρυνση μεγάλου μοριακού βάρους ουσιών, όπως παθογόνων αντισωμάτων (βαριά μυασθένεια, σύνδρομο Gullain-Barre), μονοκλωνικών πρωτεϊνών (μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, πρωτεΐνη μυελώματος), κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων (κρυοσφαιριναιμία, ΣΕΛ), ενδοτοξινών και λιποπρωτεϊνών και άλλων τοξικών παραγόντων (Kaplan, 2008). Βασικός σκοπός της

TPE είναι η απομάκρυνση των ουσιών αυτών, με στόχο την υποχώρηση της παθολογικής διαδικασίας που σχετίζεται με τη παρουσία τους (Padmanabhan et al, 2019). Η μέθοδος μπορεί να συμβάλλει στην ενίσχυση του Δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και την ενεργοποίηση λεμφοκυτταρικών κλώνων, με αποτέλεσμα καλύτερη απάντηση στη θεραπευτική αντιμετώπιση με κυτταροτοξικά φάρμακα, καθώς και στη χορήγηση μεγάλου όγκου πλάσματος (όπως στη Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα), χωρίς τον κίνδυνο αύξησης του ενδοαγγειακού όγκου (Καλεβρόσογλου, 2012).

Όταν στο σώμα του ασθενούς παράγεται σε υπερβολικό βαθμό μία μη φυσιολογική πρωτεΐνη ή παραπρωτεΐνη, αυτή μπορεί να οδηγήσει σε διάφορα κλινικά σύνδρομα. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τα όργανα που επηρεάζονται από την παθολογική πρωτεΐνη. Οι ασθένειες που περιλαμβάνονται σε αυτή την κατηγορία είναι εκείνες που σχετίζονται με κρυοπρωτεΐναιμία, η μακροσφαιριναιμία του Waldenström, το Πολλαπλό Μυέλωμα, και η Αμυλοείδωση. Η πλασμαφαίρεση, συχνά σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία των παθολογικών αυτών καταστάσεων (Siami & Siami, 2001).

Η πλασμαφαίρεση ως θεραπεία δεν χορηγείται μόνο μια φορά. Είναι μια διαδικασία η οποία προσφέρει βραχυχρόνια ανακούφιση στον πάσχοντα και έτσι πρέπει να επαναλαμβάνεται σε χρονικά διαστήματα, τα οποία καθορίζονται από παράγοντες όπως: το είδος της ασθένειας, το στάδιο αυτής, την φαρμακευτική αγωγή, την ιδιαιτερότητα του κάθε ασθενούς, καθώς και άλλους ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες (Nguyen et al, 2012).

Όπως όλες οι θεραπευτικές παρεμβάσεις, έτσι και η πλασμαφαίρεση κρύβει τον κίνδυνο κάποιων ανεπιθύμητων βραχυχρόνιων παρενεργειών όπως: επιληπτικές κρίσεις, λιποθυμία, κράμπες, αιμωδίες στα άκρα, θολή όραση, ίλιγγο καθώς και άλλων περισσότερο επικίνδυνων καταστάσεων όπως:

Λοιμώξεις: δεδομένου ότι οι διαδικασίες μεταφοράς αίματος φέρουν τον κίνδυνο επιμόλυνσης.

Διαταραχές της Πήξης: λόγω της εξωσωματικής κυκλοφορίας του αίματος – πλάσματος, χορηγείται προληπτικά αντιθρομβωτικό φαρμακευτικό σκεύασμα.

Αλλεργικές αντιδράσεις: προκαλούνται συνήθως από τα διαλύματα που χρησιμοποιούνται για την αντικατάσταση του πλάσματος ή ακόμη και από το ίδιο το πλάσμα. (Schwartz, et al 2016).

Παρόλα τα οφέλη της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης, αυτή δεν θεωρείται κατάλληλη θεραπεία για ασθενείς που: είναι αιμοδυναμικά ασταθείς, δεν μπορούν να ανεχθούν την τοποθέτηση καθετήρα, είναι αλλεργικοί στην ηπαρίνη, στην κατεψυγμένη αλβουμίνη ή στο πλάσμα και έχουν υπασβεστιαίμια (Padmanabhan et al, 2019).

Τα τελευταία χρόνια η χρήση της πλασμαφαίρεσης ως θεραπευτική διαδικασία έχει ενταχθεί ως πρώτη γραμμής στην αντιμετώπιση της Θρομβωτικής Θρομβοπενικής Πορφύρας, της νόσου του Wilson αλλά και κάποιων λοιμώξεων. Έχει χρησιμοποιηθεί, επίσης, στη μεταμόσχευση οργάνων για την αποφυγή απόρριψής τους.

Η παρούσα μελέτη επιχειρεί να αναδείξει τη συνεισφορά της πλασμαφαίρεσης είτε ως θεραπεία πρώτης γραμμής είτε ως συνδυαστική με άλλες θεραπευτικές μεθόδους καθώς και τη δυναμική αυτής στην αντιμετώπιση ήδη υπαρχουσών ή μελλοντικών παθήσεων.

Ιστορική ανασκόπηση

Η πλασμαφαίρεση περιγράφηκε αρχικά από τον John Abel και τον Leonard Rowntree του νοσοκομείου Johns Hopkins το 1914 - 1951 (Patten, 1986). Το 1940 ο καθηγητής E.J Cohn από την Ιατρική σχολή του Harvard σχεδίασε μία φυγόκεντρο πλάσματος βασιζόμενη στη φυγόκεντρο γάλακτος του De Laval, με σκοπό την κάλυψη μεγάλων ποσοτήτων πλάσματος που υπήρχαν κατά το 2^ο παγκόσμιο πόλεμο. Το 1944 οι Co Tui και οι συνεργάτες τους έδειξαν ότι η συχνή πλασμαφαίρεση αιμοδοτών θα μπορούσε να καλύψει τις ανάγκες πλάσματος στην περίοδο του πολέμου. Ο Grifols διαπίστωσε ότι η πλασμαφαίρεση επέτρεπε στους δότες να δωρίσουν αίμα συχνότερα, χωρίς να θέσουν σε κίνδυνο την υγεία τους, και αυτό κατέστησε δυνατή την αποτελεσματικότερη ανταπόκριση στη ανάγκη για πλάσμα. Ο Grifols δοκίμασε την τεχνική στον εαυτό του, και μόλις επιβεβαίωσε την ασφάλεια της, την εφάρμοσε σε εθελοντές δωρητές και σταδιακά την τελειοποίησε.

Ο Rubinstein το 1959, ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε την θεραπεία της πλασμαφαίρεσης για να θεραπεύσει μια διαταραχή σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό, σώζοντας τη ζωή ενός εφήβου που έπασχε από Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP) (Wallace, 1999). Χρησιμοποιήθηκε θεραπευτικά, για πρώτη φορά, το 1952 για τον έλεγχο της υπεργλοιότητας του πλάσματος σε ασθενή με πολλαπλούν μυέλωμα. Το 1962 ο μηχανικός G. Jodson σχεδίασε και κατασκεύασε, σε συνεργασία με τον γιατρό E. Freireich, φυγόκεντρο διαχωρισμού η οποία βελτιώθηκε αργότερα με την βοήθεια της IBM και του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου στο Χιούστον του Τέξας το 1965. Στην αρχή, οι διαχωριστές πλάσματος χρησιμοποιήθηκαν για συλλογή αιμοπεταλίων και πολυμορφοπύρηνων από αιμοδότες. Μόλις το 1970 η πλασμαφαίρεση άρχισε να χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς.

Μέθοδοι συλλογής πλάσματος

Συνήθως, γίνεται συλλογή πλάσματος από υγιείς δότες (κατά τη διαδικασία δωρεάς αίματος) από μονάδες αιμοληψίας. Χρησιμοποιούνται δυο μέθοδοι: η αυτόματη και η μη αυτόματη μέθοδος (PPTA, 2009).

Μη αυτόματη μέθοδος: Το αίμα συλλέγεται από τον δότη και στη συνέχεια διαχωρίζεται με μηχανές φυγοκέντρωσης με ξεχωριστούς χώρους συλλογής, με τα ερυθρά αιμοσφαίρια να επιστρέφονται στον δότη και το πλάσμα να παρακρατείται. Δεδομένου ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια επιστρέφουν, το σώμα του δότη έχει την δυνατότητα να αντικαταστήσει το πλάσμα πιο γρήγορα.

Αυτοματοποιημένη μέθοδος: Η αυτοματοποιημένη μέθοδος χρησιμοποιεί μια παρόμοια διαδικασία. Η διαφορά είναι ότι οι διαδικασίες όπως η συλλογή, ο διαχωρισμός και η επιστροφή πραγματοποιούνται στην ίδια μηχανή που συνδέεται με τον δότη μέσω του ενδοφλέβιου καθετήρα. Οι χρησιμοποιούμενες συσκευές είναι παραπλήσιες με τις συσκευές που χρησιμοποιούνται για την θεραπευτική πλασμαφαίρεση.

Ανάλογα με το σύστημα συλλογής το αφαιρεθέν πλάσμα μπορεί να αντικατασταθεί από φυσιολογικό ορό. Ο οργανισμός αντικαθιστά συνήθως τον απομακρυσμένο όγκο εντός 24 ωρών. Οι δότες συνήθως δωρίζουν μέχρι δύο φορές

την εβδομάδα, αν και αυτό ποικίλλει ανά χώρα. Το συλλεγόμενο πλάσμα ψύχεται αμέσως κάτω από τους -20°C και συνήθως μεταφέρεται σε μονάδα επεξεργασίας για κλασμάτωση. Αυτή η διαδικασία διαχωρίζει το πλάσμα από την αλβουμίνη και τις ανοσοσφαιρίνες. Μερικές φορές το πλάσμα αποψύχεται και μεταγγίζεται ως Fresh Frozen Plasma (FFP) (PPTA, 2009).

Η αντικατάσταση του αφαιρεθέντος πλάσματος γίνεται με κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή διαλύματα ή με έγκαιρα κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) αναλόγως των ενδείξεων αφενός, μεν για την διατήρηση του ενδοαγγειακού όγκου, αφετέρου δε για την χορήγηση των απαιτούμενων παραγόντων του αίματος. Με την θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (TPE) δίδεται η δυνατότητα χορήγησης μεγάλου όγκου πλάσματος, χωρίς τον κίνδυνο υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας (PPTA, 2009).

Κεφάλαιο 1

1.1 Θεραπευτική Πλασμαφαίρεση

Σύμφωνα με τον Καλεβρόσογλου (2012), η θεραπευτική πλασμαφαίρεση είναι «μια εξωσωματική μέθοδος η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε για την απομάκρυνση μεγαλομοριακών ενώσεων από το πλάσμα, όπως αντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων, είτε για την προσθήκη παραγόντων που ελλείπουν από το πλάσμα». Η πλασμαφαίρεση βοηθά στην ανοσορρύθμιση του ασθενούς, μιας και απομακρύνονται από αυτόν νοσογόνοι παράγοντες, οι οποίοι προκαλούν βλάβες στους ιστούς (Καλεβρόσογλου (2012). Δεδομένου ότι η πλασμαφαίρεση είναι μια διαδικασία που πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από κάποιο εύλογο χρονικό διάστημα, κρίνεται σκόπιμο μεταξύ των συνεδριών αυτής να ακολουθείται φαρμακευτική αγωγή (Malchesky, 2015).

1.2 Τρόποι εφαρμογής της Πλασμαφαίρεσης

Η διαδικασία της πλασμαφαίρεσης εφαρμόζεται σε άτομα: α) που είναι υγιείς, προκειμένου να γίνει συλλογή πλάσματος για τη μετέπειτα χορήγηση του σε ασθενείς και β) σε ασθενείς που πάσχουν από συγκεκριμένα (ανοσολογικού τύπου)

νοσήματα. Διακρίνουμε, λοιπόν τρεις τύπους πλασμαφαίρεσης, εκ των οποίων μόνο οι δύο πρώτες εμπίπτουν στο φάσμα της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης:

Αυτόλογη πλασμαφαίρεση. Βασίζεται στην αφαίρεση πλάσματος από τον οργανισμό του ασθενή. Το πλάσμα αυτό μετά από κατάλληλη επεξεργασία του και απομάκρυνση νοσογόνων παραγόντων (π.χ. αντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα, μονοκλωνική πρωτεΐνη, τοξικοί παράγοντες, κ.α.) (Gurland et al, 1984), επαναχορηγείται στον ασθενή (AAN, 1996).

Πλασμαφαίρεση με ανταλλαγή πλάσματος (Plasma exchange – PE). Κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας πλασμαφαίρεσης το διαχωρισθέν πλάσμα αφαιρείται από τον ασθενή και καταστρέφεται. Επειδή ο ασθενής χάνει όγκο πλάσματος, αυτό αντικαθίσταται με υγρό που συνήθως είναι λευκωματίνη 4% ή 5% (Winters, 2012; Garraud, 2019). Όμως, η αποκλειστική χρήση της αλβουμίνης αποδείχθηκε ότι προκαλεί την αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου. Για το λόγο αυτό συνίσταται η χρήση διαλύματος με σύσταση 70% αλβουμίνης και 30% φυσιολογικού ορού ως υγρό αντικατάστασης του πλάσματος (Winters, 2012). Πέρα από τη λευκωματίνη ή τον συνδυασμό της με φυσιολογικό ορό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και φρέσκο καταψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma–FFP). Όταν χρησιμοποιείται συνδυασμός FFP με αλβουμίνη, τότε το πλάσμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί στο τέλος, για τη μείωση κινδύνου αιμορραγιών που μπορεί να προκληθούν από την απομάκρυνση παραγόντων πήξεως (Winters, 2012; Garraud, 2019). Η χρήση FFP και διαλύματος λευκωματίνης ως υγρού αντικατάστασης βοηθά στην αντιμετώπιση αιματολογικών, νευρολογικών και νεφρολογικών νοσημάτων όπως έδειξε η έρευνα των Καλομοίρη και συν. (2019). Δύναται, επίσης, να χρησιμοποιηθεί και συνθετικός παράγοντας αντικατάστασης πλάσματος όπως η ουσία Hydroxyethylstarch (6%HES), η ποσότητα της οποίας είναι ίση με το 1/3 του συνολικού όγκου υγρών που αντικαθίσταται (venofuntin HES 130/0.42).

Πλασμαφαίρεση με διαχωρισμό του πλάσματος από αίμα δότη. Μέσω δωρεάς αίματος, επιτυγχάνεται διαχωρισμός των συστατικών του, και επιστροφή μερικών από αυτά. Σε μια τέτοια διαδικασία δωρεάς πλάσματος, το αίμα αφαιρείται από το σώμα, τα αιμοσφαίρια και το πλάσμα διαχωρίζονται, και τα αιμοσφαίρια επιστρέφονται, ενώ το πλάσμα συλλέγεται και ψύχεται, προκειμένου να διατηρηθεί για ενδεχόμενη χρήση ως νωπό κατεψυγμένο πλάσμα ή ως συστατικό, για την παραγωγή μιας ποικιλίας φαρμάκων (Au Buchon et al, 1997).

Η αυτόλογη πλασμαφαίρεση και η πλασμαφαίρεση βασισμένη στην θεραπεία ανταλλαγής χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως το σύνδρομο του Goodpasture, του Guillain–Barré, του ερυθματώδη λύκου, της μυασθένειας και της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (Gurland et al, 1984).

1.3 Διαδικασίες διαχωρισμού πλάσματος από το αίμα

Κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης, το αίμα (το οποίο αποτελείται από κύτταρα και πλάσμα) αρχικά λαμβάνεται από το σώμα μέσω μιας βελόνας ή ενός ήδη εμφυτευμένου καθετήρα. Το πλάσμα αφαιρείται από το αίμα διαμέσου ενός διαχωριστή κυττάρων (Siami & Siami, 2001; Gerhardt et al, 1992).

Δύο διαδικασίες χρησιμοποιούνται συνήθως για τον διαχωρισμό του πλάσματος από το ολικό αίμα, με κάθε μέθοδο να έχει και πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα:

A. Η χρήση συσκευής φυγοκέντρωσης, η οποία διαχωρίζει το πλάσμα από τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος, χρησιμοποιείται συχνότερα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το πλάσμα αφαιρείται από την κυκλοφορία του ασθενούς και αντικαθίσταται με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή με υγρό με βάση πρωτεΐνες όπως 5% διάλυμα ανθρώπινης αλβουμίνης ή κλάσμα πρωτεϊνών πλάσματος. Η φυγοκέντρωση εκμεταλλεύεται τις διαφορετικές ιδιότητες των συστατικών αίματος όπως των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και του πλάσματος (Winters, 2012). Η διαδικασία αυτή μπορεί να είναι:

Ασυνεχούς ή διακεκομένης ροής φυγοκέντρωση: κατά την οποία απαιτείται ένας φλεβικός καθετήρας. Τυπικά, μία ποσότητα 300 ml αίματος αφαιρείται και φυγοκεντρείται, προκειμένου να επιτευχθεί ο διαχωρισμός του πλάσματος από τα κύτταρα. Λέγεται και διακεκομένης ροής, λόγω του ότι η διαδικασία γίνεται με ώσεις για καλύτερη ανεκτικότητα εξαιτίας της μεγάλης διάρκειας της.

Συνεχούς ροής φυγοκέντρωση: στην οποία χρησιμοποιούνται δύο φλεβικές γραμμές. Αυτή η μέθοδος απαιτεί ελαφρώς λιγότερο όγκο αίματος έξω από το σώμα σε οποιαδήποτε στιγμή, καθώς είναι σε θέση να εξωθεί συνεχώς πλάσμα.

Β. Η χρήση **ημιδιαπερατής μεμβράνης** χρησιμοποιείται ευρύτερα στην Ευρώπη και την Ιαπωνία. Ο διαχωρισμός του πλάσματος με τη χρήση ημιδιαπερατής μεμβράνης επιτρέπει να απομακρυνθούν εκλεκτικότερα από το πλάσμα οι παθολογικές πρωτεΐνες πριν από την επιστροφή του στον ασθενή. Η πλασμαφαίρεση που βασίζεται στη χρήση ημιδιαπερατής μεμβράνης, εκμεταλλεύεται τις διαφορές μεγέθους των σωματιδίων προκειμένου να φιλτράρει το πλάσμα από τα υπόλοιπα κυτταρικά συστατικά του αίματος (Siami & Siami, 2001; Winters, 2012).

Στην διήθηση πλάσματος μέσω μεμβράνης: χρησιμοποιούνται δύο φλεβικές γραμμές. Το πλάσμα φιλτράρεται χρησιμοποιώντας τυπικό εξοπλισμό αιμοκάθαρσης. Αυτή η συνεχής διαδικασία προϋποθέτει ότι μία ποσότητα αίματος, λιγότερο από 100 ml, να είναι έξω από το σώμα.

Μετά τον διαχωρισμό του πλάσματος, τα ερυθρά αιμοσφαίρια επιστρέφονται στον ασθενή, ενώ το πλάσμα, το οποίο περιέχει τα αντισώματα αποβάλλεται. Επίσης, για την αποφυγή πήξεως του αίματος είναι αναγκαία η χορήγηση αντιπηκτικού κατά την διάρκεια της όλης διαδικασίας της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης.

Οι τεχνικές που αφορούν την πλασμαφαίρεση με τη χρήση της μεμβράνης είναι:

Η ανταλλαγή πλάσματος (Plasma Exchange) PE, όπου το αίμα διαχωρίζεται μέσω της ημιδιαπερατής μεμβράνης σε πλάσμα και κύτταρα. Το διαχωρισμένο πλάσμα με τις παθογόνες ουσίες απορρίπτεται και αντικαθίσταται με φρέσκο καταψυγμένο πλάσμα ή διάλυμα αλβουμίνης.

Η διπλού φίλτρου πλασμαφαίρεση (Double Filtration Plasmapheresis) DFPP, όπου το πλάσμα διαχωρίζεται μέσα από την ημιδιαπερατή μεμβράνη και στη συνέχεια σε μία δεύτερη διαφορετικού τύπου ημιδιαπερατή μεμβράνη κλασμάτωναται σε συστατικά μεγάλου μοριακού βάρους (συμπεριλαμβανομένων των παθογόνων ουσιών), τα οποία απορρίπτονται και σε συστατικά μικρού μοριακού βάρους (όπως η αλβουμίνη) τα οποία επιστρέφονται στον ασθενή (Tanabe, 2007).

Η προσρόφηση (Plasma Adsorption) PA, το πλάσμα διαχωρίζεται από την ειδική ημιδιαπερατή μεμβράνη και στην συνέχεια διέρχεται από μία στήλη

προσρόφησης πλάσματος στην οποία προσκολλούν ουσίες προς απομάκρυνση. Στην τεχνική αυτή δεν απαιτείται υγρό υποκατάστασης (La Manna & Donati, 2018).

Η ανοσοπροσρόφηση (Immunoadsorption) IA, ακολουθεί την ίδια μέθοδο με την PA με την διαφορά ότι στην στήλη προσρόφησης προσκολλούν επιλεκτικά αυτοαντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα (Κωστελλίδου και συν, 2004).

Μέχρι σήμερα έχουν κατασκευαστεί μηχανήματα με φυγοκέντρωση ή με διαχωρισμό μέσω φίλτρου, τα οποία έχουν βελτιώσει την διαδικασία αφαίρεσης μειώνοντας τον εξωσωματικό όγκο αίματος (130-350ml), καθώς και τον χρόνο θεραπείας. Οι μεταβολές που επέρχονται στον οργανισμό του ασθενούς εξαρτώνται από την μορφή της πλασμαφαίρεσης και από την τεχνολογία που χρησιμοποιείται. Κάθε τεχνική έχει τα δικά της πλεονεκτήματα όπως την περιοχή εφαρμογής της, την δυνατότητα επιστροφής πλάσματος απαλλαγμένο από παθογόνες ουσίες κ.αλ. καθώς και μειονεκτήματα όπως κίνδυνος μόλυνσης, αλλεργίας, τον όγκο του υποκατάστατου κ.αλ (Alamantine & Maillard, 2019).

1.4 Εξοπλισμός

Η πλασμαφαίρεση μπορεί να επιτευχθεί μέσω μηχανημάτων που βασίζονται στην τεχνική της φυγοκέντρωσης. Για τους ασθενείς απαιτούνται είτε ένας κεντρικός φλεβικός καθετήρας διπλού αυλού, είτε δύο μεγάλες περιφερικές γραμμές (Siami & Siami, 2001; Winters, 2012). Η πλασμαφαίρεση μπορεί να πραγματοποιηθεί επίσης χρησιμοποιώντας μια συσκευή που έχει ως βάση λειτουργίας μια ημιδιαπερατή μεμβράνη σε συνδυασμό με εξοπλισμό αιμοκάθαρσης. Σε αυτή την περίπτωση απαιτούνται κεντρικές γραμμές, λόγω των υψηλότερων αναγκών ροής του περίπου 100-150 mL/min, σε σύγκριση με 50-70 mL/min της συσκευής που βασίζεται στην φυγοκέντρωση (Gerhard et al, 1992; Siami & Siami, 2001; Winters, 2012).

Υπάρχουν δύο τύποι συσκευών πλασμαφαίρεσης που η λειτουργία τους βασίζεται στην τεχνική της ημιδιαπερατής μεμβράνης. Και οι δύο συσκευές επιτρέπουν τον διαχωρισμό του πλάσματος από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος με βάση το μέγεθος των σωματιδίων, καθώς και στις διαβαθμίσεις των συντελεστών πίεσης. Πολύ σημαντική είναι η επιλογή της σωστής ημιδιαπερατής μεμβράνης (η οποία είναι μιας χρήσης), αναλόγως του επιθυμητού στόχου. Ένα πλεονέκτημα της πλασμαφαίρεσης με χρήση συσκευών ημιδιαπερατής μεμβράνης είναι ότι μπορούν

να πραγματοποιηθούν πολλαπλοί κύκλοι διήθησης και υπερδιήθησης, επιτρέποντας πιθανώς την επιστροφή των ευεργετικών στοιχείων του πλάσματος ενώ απορρίπτουν τα παθογόνα συστατικά του (Gerhard et al, 1992; Siami & Siami, 2001; Winters, 2012).

Επίσης ο χώρος στον οποίο λαμβάνει χώρα η θεραπεία θα πρέπει να παρέχει τη χρήση συνεχούς monitoring των ζωτικών σημείων, παροχή οξυγόνου, αναρρόφησης καθώς και σε άμεση πρόσβαση το τροχήλατο Α βοηθειών για την αντιμετώπιση εκτάκτων συμβάντων. Συνηθέστεροι χώροι πραγματοποίησης της πλασμαφαίρεσης είναι η Μονάδα Τεχνητού Νεφρού καθώς και οι Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και Στεφανιαία για την χρήση της θεραπείας σε νοσηλευόμενους τους .

1.5 Προετοιμασία ασθενούς

Για την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να λάβει μέριμνα για τα εξής:

Αναλγησία: χρησιμοποιείται περιστασιακά η αναλγησία, προκειμένου να διευκολύνει την ασφαλή τοποθέτηση της κεντρικής γραμμής για την πλασμαφαίρεση εάν ο ασθενής δεν έχει. Ωστόσο, η αναισθησία σπάνια χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της ίδιας της συνεδρίας πλασμαφαίρεσης. Οπιοειδή όπως η μορφίνη και βενζοδιαζεπίνες όπως η λοραζεπάμη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιστασιακά για την προσωρινή ανακούφιση του πόνου και τον έλεγχο του άγχους (Mokrzycki & Balogun, 2011).

Θέση: ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση. Η κεφαλή του κρεβατιού είναι επίπεδη ή ανυψωμένη σε ανάστροφη θέση Trendelenburg. Σε συνεργάσιμο ασθενή η ημικαθιστή θέση προτείνεται επίσης.

Προϊόντα αντικατάστασης: οι επιλογές του υγρού αντικατάστασης κατά τη διάρκεια της ανταλλαγής πλάσματος περιλαμβάνουν λευκωματίνη, διαλύματα ηλεκτρολύτων, υδροξυαιθυλικό άμυλο, FFP και προϊόντα αίματος που εμπεριέχουν μεμονωμένους παράγοντες πήξης ή αντιθρομβίνη III (McLeod, 2006). Η επιλογή του προϊόντος αντικατάστασης που χρησιμοποιείται βασίζεται στην κλινική κατάσταση του ασθενούς και στην αξιολόγηση των κινδύνων και του οφέλους που συνδέονται με κάθε προϊόν αντικατάστασης. Γενικά, η λευκωματίνη είναι το πιο συνηθισμένο

προϊόν αντικατάστασης λόγω του χαμηλού ποσοστού παρενεργειών και της ευρείας διαθεσιμότητάς της (McLeod, 2006).

Συμπτωματικές προσαρμογές: Εάν υπάρχουν σημάδια υπασβεστιαϊμίας, το ασβέστιο αντικατάστασης μπορεί να χορηγηθεί είτε ενδοφλεβίως είτε από το στόμα. Επιπροσθέτως, η ολική αναλογία αίματος προς κιτρικό μπορεί να τιτλοποιηθεί για να ελαχιστοποιήσει τα συμπτώματα υπασβεστιαϊμίας, τα οποία συνήθως σχετίζονται με την ποσότητα κιτρικού που χρησιμοποιείται στο αντιπηκτικό (Silberstein et al, 1986; Krishnan & Coulthard, 2007). Σε σημάδια υπομαγνησισμίας, το μαγνήσιο αντικατάστασης μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως (Mokrzycki & Balogun, 2011). Ενώ σε ενδείξεις γενικής δυσφορίας, μπορεί να μειωθεί η ταχύτητα ροής. Σε υποτασικά επεισόδια, μπορεί να χορηγηθεί φυσιολογικός ορός. Εάν υπάρχουν ενδείξεις αντίδρασης μετάγγισης, η έγχυση του προϊόντος διακόπτεται και χορηγείται διφαινυδραμίνη και υδροκορτιζόνη. Επίσης ε περιπτώσεις αναφυλαξίας με αναπνευστική δυσχέρεια, μπορεί να χορηγηθεί επινεφρίνη. Η ταχύτητα ροής - επιστροφής των προϊόντων του αίματος, σε ανήλικο ασθενή, είναι της τάξης των 1,5 mL / kg / min, σε αντίθεση με την τυπική σταθερή ταχύτητα των 70 mL / min που χρησιμοποιείται στους ενήλικες (McLeod, 2006).

1.6 Παρακολούθηση ασθενούς

Τα ζωτικά σημεία του ασθενούς παρακολουθούνται κάθε 15 λεπτά, ιδιαίτερα για ενδείξεις ελάττωσης του όγκου (π.χ. ταχυκαρδία και υπόταση). Τα σημεία και τα συμπτώματα της υπασβεστιαϊμίας (π.χ. αιμωδίες των δακτύλων, της μύτης ή της γλώσσας) ελέγχονται επίσης προσεκτικά. Σε κυρίως παιδιατρικούς ασθενείς, τα συμπτώματα της υπασβεστιαϊμίας μπορεί να περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, ναυτία ή έμετο (Winters, 2012). Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και για την εμφάνιση πιθανής αλλεργικής αντίδρασης στο πλάσμα, στο υποκατάστατο ή ακόμη και στην μεμβράνη .

1.7 Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενούς (follow – up)

Οι καθυστερημένες αντιδράσεις μετάγγισης μπορεί να παρατηρηθούν αρκετές ημέρες μετά την ολοκλήρωση της μετάγγισης και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα ώστε να μπορούν να αναζητήσουν ιατρική

βοήθεια. Η μόλυνση που σχετίζεται με τη χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα είναι πιθανή επιπλοκή. Η αποστειρωμένη τεχνική μπορεί να ελαχιστοποιήσει την πιθανότητα αυτής της επιπλοκής. Η μόλυνση που σχετίζεται με τη χρήση προϊόντων αίματος είναι μια άλλη πιθανή επιπλοκή που πρέπει οπωσδήποτε να συμπεριλαμβάνεται στην αρχική συγκατάθεση του ασθενούς (Winters, 2012).

Κεφάλαιο 2.

2.1. Πλασμαφαίρεση : Γενικές Θεραπευτικές Κατηγορίες (ενδείξεις)

Στην παρούσα ανασκόπηση, η πλασμαφαίρεση αναλύεται ως θεραπευτική μέθοδος για την απομάκρυνση τοξικών ουσιών του πλάσματος, όπως για παράδειγμα επιβλαβείς ανοσοσφαιρίνες δυνάμενες να προκαλέσουν ιστικές βλάβες στον οργανισμό ενός ασθενή. Η χρήση της επεκτείνεται σε ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων όπως: νευρολογικών, αιματολογικών, μεταβολικών, δερματολογικών, ρευματολογικών και νεφρικών ασθενειών, καθώς και στην αντιμετώπισή των δηλητηριάσεων (Padmanabhan et al, 2019; Malchesky, 2015).

Στη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων, όπου ενδείκνυται, η πλασμαφαίρεση συμβάλλει στην ταχεία απομάκρυνση αντισωμάτων από την κυκλοφορία του αίματος του ασθενή σε συνδυασμό με άλλες στοχευμένες θεραπείες. Η πλασμαφαίρεση από μόνη της μπορεί να μετριάσει τα οξέα επεισόδια της νόσου, ενώ απαιτείται ταυτόχρονη ανοσοκατασταλτική αγωγή για καλύτερη μακροπρόθεσμη διαχείριση του ασθενή με σκοπό την αποκατάσταση της υγείας του. Με την πλασμαφαίρεση επιτυγχάνεται η απομάκρυνση των επιβλαβών αυτοαντισωμάτων, ενώ με την χρήση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων όπως η κυκλοφωσφαμίδη κα, καταστέλλεται η παραγωγή των αυτοαντισωμάτων. (Williams & Balogun, 2014).

Σε άλλες περιπτώσεις η χρήση της πλασμαφαίρεσης ενδείκνυται για την απομάκρυνση μη φυσιολογικών συγκεντρώσεων πρωτεϊνών του αίματος οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν σύνδρομο υπεργλοιότητας (Stone, 2009).

Κλινικές έρευνες έδειξαν ότι η χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης στην αντιμετώπιση ποικίλων ασθενειών έγινε αποδεκτή από τον ιατρικό κόσμο, είτε ως βασική θεραπεία αντιμετώπισης νοσημάτων, όπως το σύνδρομο Guillain-Barre, είτε ως συμπληρωματική της βασικής θεραπείας ενός νοσήματος, όπως το μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton. Στην περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αν και με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, περιγράφεται η χρήση της πλασμαφαίρεσης ως μονοθεραπεία. Μελετάται και ερευνάται ο επικουρικός της ρόλος και σε άλλα νοσήματα, όπως η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, θερμού τύπου AAA.

Το εύρος χρήσης της πλασμαφαίρεσης, αλλά και οι προοπτικές μελλοντικής χρήσης της, οδήγησαν οργανισμούς όπως η American Association Of Blood Banks-AABB και η American Society for Apheresis-ASFA, να αναθεωρούν και να αναδημοσιεύουν ανά τρία έτη κατευθυντήριες οδηγίες. Προτάθηκαν τέσσερις κατηγορίες με βάση τα νοσήματα και τις διαταραχές τους αναλόγως της αναγκαιότητας και της αποτελεσματικότητας αυτής στην αντιμετώπισή τους (Padmanabhan et al, 2019). Αναλυτικά, οι κατηγορίες έχουν ως εξής:

Κατηγορία I: διαταραχές για τις οποίες η πλασμαφαίρεση γίνεται αποδεκτή (βάσει ισχυρών ερευνητικών αποδείξεων) ως θεραπεία πρώτης γραμμής και αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης είτε ως πρωτογενής μεμονωμένη θεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές μεθόδους.

Κατηγορία II: διαταραχές για τις οποίες η πλασμαφαίρεση είναι αποδεκτή ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, είτε ως μεμονωμένη θεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές μεθόδους. Στην περίπτωση αυτή η πλασμαφαίρεση αποτελεί υποστηρικτική-συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με την θεραπεία της πρώτης γραμμής.

Κατηγορία III: διαταραχές για τις οποίες δεν έχει ακόμη καθοριστεί ο βέλτιστος ρόλος της πλασμαφαίρεσης. Στην περίπτωση αυτή δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης. Η εφαρμογή της θα πρέπει να εξατομικευθεί σε περιπτώσεις που άλλες αποδεκτές θεραπείες απέτυχαν.

Κατηγορία IV: διαταραχές στις οποίες δημοσιευμένα αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ή υποδεικνύουν ότι η πλασμαφαίρεση είναι αναποτελεσματική ή

επιβλαβής. Μπορεί ίσως να εφαρμοστεί στο πλαίσιο ερευνητικών πρωτοκόλλων και είναι αναγκαία η έγκριση από το θεσμικό όργανο ελέγχου.

2.2. Νοσήματα Κατηγορίας I

Στην κατηγορία I για χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης ως θεραπείας πρώτης γραμμής, έχουν ταξινομηθεί τα παρακάτω νοσήματα (ενδεικτικά):

- Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα – TTP
- Σύνδρομο υπεργλοιοτότητας
- Σύνδρομο Goodpasture
- Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια
- Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (aHUS)
- Σύνδρομο Guillain-Barre
- Μυασθένεια Gravis
- Αναστολείς παραγόντων πήξης
- Φλεγμονώδης Νόσος του Wilson,
- Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία.

2.2.1. Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα

Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες όπως η Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο είναι διαταραχές που χαρακτηρίζονται από την πεντάδα: Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία – θρομβοπενία – πυρετός - νεφρική ανεπάρκεια - νευρολογικές διαταραχές (Ruggenti & Remuzzi, 1996). Η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο παρά το γεγονός ότι είναι δύο διαφορετικά σύνδρομα, στην βιβλιογραφία αναφέρονται ως μία κοινή οντότητα, αφού, τόσο η διαγνωστική προσέγγιση, όσο και η θεραπευτική αντιμετώπιση δεν διαφέρουν στους ενήλικες. Οι ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα μιας πρωτεΐσης του πλάσματος, της μεταλλοπρωτεΐσης του παράγοντα Von Willebrand ADAMTS13 (Sayani & Abrams, 2015), ενώ στο πλάσμα τους ανευρίσκονται ασυνήθως μεγάλα πολυμερή του παράγοντα Von Willebrand (Franchini & Mannuccio Mannucci, 2008). Επίσης, σε ποσοστό περίπου 48-80% των

ασθενών με επίκτητη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ανευρίσκονται αυτοαντισώματα IgG κατά της μεταλλοπρωτεάσης (Hochstetler et al, 1994).

Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας των ασθενών με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Επί πιθανής ακόμη διάγνωσης του συνδρόμου, η άμεση έναρξη των πλασμαφαιρέσεων είναι εξαιρετικής σημασίας. Σύμφωνα με τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα για την διάγνωση της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και την έναρξη της θεραπείας με πλασμαφαίρεση, απαιτείται η δυάδα μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία απουσία άλλης εμφανούς αιτίας. Αρχικά, γίνεται μια συνεδρία ανά ημέρα με ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος. Για την αντικατάσταση απαιτείται FFP 40-80ml/kg/ημέρα ή παράγωγα αντικατάστασης πλάσματος. Αντικατάσταση με διαλύματα λευκωματίνης ή κρυσταλλοειδών δεν έχουν ένδειξη. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται αφενός μεν η αφαίρεση των μεγάλων πολυμερών του παράγοντα Von Willebrand και των αντισωμάτων κατά της ADAMTS13, αφετέρου δε χορηγείται μεταλλοπρωτεάση (Franchini & Mannuccio Mannucci, 2008; Sayani & Abrams, 2015). Τα αποτελέσματα της πλασμαφαίρεσης είναι θεαματικά, κυρίως σε ότι αφορά τις νευρολογικές εκδηλώσεις και τις παραμέτρους της αιμόλυσης. Οι καλύτεροι και πλέον ευαίσθητοι δείκτες ανταπόκρισης στην θεραπεία είναι ο αριθμός των αιμοπεταλίων και της LDH στον ορό (Granfortuna, 2019; Pereira et al, 1996). Η θεραπεία διαρκεί μέχρι να αποκατασταθούν τα παθολογικά ευρήματα κλινικά και εργαστηριακά. Η διακοπή της θεραπείας προτείνεται να γίνεται σταδιακά.

Επιδείνωση της εικόνας με πτώση των αιμοπεταλίων και αύξηση της LDH, απαιτεί άμεση έναρξη των πλασμαφαιρέσεων, μέχρι την πλήρη ύφεση (Granfortuna, 2019; Franchini & Mannuccio Mannucci, 2008). Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης, διπλασιάζεται ο όγκος του πλάσματος που ανταλλάσσεται σε κάθε συνεδρία ή γίνεται μια συνεδρία ανά 12ωρο, πρακτική που φαίνεται να υπερέχει (Franchini & Mannuccio Mannucci, 2008).

Μεταξύ των ασθενών με TTP που αντιμετωπίζονται με πλασμαφαίρεση, εκείνοι με σοβαρή ελάττωση της δραστηριότητας της ADAMTS13 έχουν σημαντικά καλύτερη έκβαση, σε σύγκριση με όσους δεν έχουν σοβαρή έλλειψη (Granfortuna, 2019; Sayani & Abrams, 2015; Franchini & Mannuccio Mannucci, 2008). Συνεπώς, η πλασμαφαίρεση δεν αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με TTP που δεν έχουν μεγάλη ελάττωση της πρωτεάσης (Granfortuna,

2019, 2008). Ασθενείς με υψηλό τίτλο αυτοαντισωμάτων δεν ανταποκρίνονται στην πλασμαφαίρεση μόνο, για τον λόγο αυτό καλό είναι να προστίθεται ανοσοκαταστολή με χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και rituximab ή να γίνεται σπληνεκτομή (Corpo et al, 2003).

2.2.2. Σύνδρομο υπεργλοιοτήτας

Η υψηλή συγκέντρωση πρωτεϊνών στο αίμα σε μη φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση του συνδρόμου της υπεργλοιοτήτας. Συμβαίνει συχνά σε περιπτώσεις μακροσφαιριναιμίας Waldestrom's και σπανιότερα σε περιπτώσεις πολλαπλού μυελώματος και κρυοσφαιριναιμίας. Επί παρουσίας συνδρόμου υπεργλοιοτήτας η θεραπευτική πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται άμεσα με σκοπό να ανακουφίσει τον ασθενή από τα συμπτώματα. Η γλοιοτήτα επανέρχεται στο φυσιολογικό μετά από 1-2 συνεδρίες και οι συνεδρίες επαναλαμβάνονται ανά 2-4 ημέρες, με ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος ανά συνεδρία, το δε πλάσμα αντικαθίσταται με κρυσταλλοειδή ή λευκωματίνη. Το αποτέλεσμα είναι καλύτερο όταν με την έναρξη της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης αρχίζει και η ειδική ανοσοκατασταλτική θεραπεία (Arslan et al, 2003).

2.2.3. Σύνδρομο Goodpasture

Το σύνδρομο Goodpasture είναι μία σπάνια αυτοάνοση αγγειίτιδα που χαρακτηρίζεται από αντισώματα κατά της περιοχής NC1 της αλυσίδας α3 του κολλαγόνου τύπου 4 (α3 (IV) NC1). Τα κλινικά της χαρακτηριστικά είναι χαρακτηριστικά μιας ταχέως προοδευτικής σπειραματονεφρίτιδας (RPGN) με ή χωρίς πνευμονική αιμορραγία. Η θεραπεία επιδιώκει να απομακρύνει ταχέως τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα με την ανταλλαγή πλάσματος και να αποτρέψει την περαιτέρω παραγωγή αντισωμάτων και να καταστείλει τη φλεγμονή χρησιμοποιώντας ανοσοκαταστολή και κορτικοστεροειδή.

Η διαδικασία της θεραπείας (anti-GBM) έχει ως εξής: Πρώτα αφαιρούνται τα κυκλοφορούντα αντισώματα, κυρίως με πλασμαφαίρεση, στη συνέχεια με ανοσοκαταστολή πραγματοποιείται περαιτέρω ελαχιστοποίηση της παραγωγής αντισωμάτων οπότε αφαιρούνται ή καταστέλλονται οι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν την παραγωγή αντισωμάτων. Αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι

αυτός ο συνδυασμός θεραπείας έχει ως αποτέλεσμα καλή έκβαση, ιδίως σε ό,τι αφορά τη πνευμονική αιμορραγία. Η υποτροπή της νόσου είναι ασυνήθιστη και συνήθως δεν απαιτείται θεραπεία συντήρησης (Prendecki & Pusey, 2019).

2.2.4. Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια

Η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy-CIDP) είναι μια διαταραχή που προκαλεί φλεγμονή των νεύρων του ασθενούς. Τα κύρια συμπτώματά της είναι αιμωδίες, αδυναμία και υπεραισθησίες άνω και κάτω άκρων. Οι θεραπείες πρώτης γραμμής περιλαμβάνουν την ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIG), τα κορτικοστεροειδή και την πλασμαφαίρεση (Δημητρίου και συν., 2012).

Ο Kim et al (2019) ανέλυσαν τα κλινικά χαρακτηριστικά μιας ομάδας δεκατεσσάρων παιδιών, για ένα έτος, από τα οποία τα έξι από αυτά ακολούθησαν μονοφασική θεραπεία και τα υπόλοιπα οκτώ ακολούθησαν πολυφασική θεραπεία. Από τις παραπάνω περιπτώσεις οι δέκα θεωρήθηκαν ανθεκτικές στη συμβατική θεραπεία πρώτης γραμμής. Στην μονοφασική ομάδα (n= 6), η πλασμαφαίρεση είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία του ασθενούς απ' ό,τι η IVIG.

Στην πολυφασική ομάδα (n= 8), η συμβατική θεραπεία και η πλασμαφαίρεση είχαν συγκρίσιμα αποτελέσματα. Μεταξύ αυτών έξι πολυφασικοί ασθενείς ήταν ανθεκτικοί στις επιλογές θεραπείας πρώτης γραμμής και έλαβαν πρόσθετα ανοσοκατασταλτικά. Τέσσερις πολυφασικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, έλαβαν κυκλοσπορίνη, πετυχαίνοντας έλεγχο της νόσου. Μακροπρόθεσμα, οι έξι ασθενείς εμφάνισαν ελάχιστα συμπτώματα και καμία υποτροπή εντός 6 μηνών. Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι η έγκαιρη έναρξη πλασμαφαίρεσης σε μία μονοφασική πορεία και η κυκλοσπορίνη σε μια πολυφασική πορεία μπορεί να είναι αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για το σύνδρομο CIDP παιδικής ηλικίας (Kim et al, 2019).

Αναμφίβολα οι μελέτες δείχνουν ότι η ανοσοσφαιρίνη αποτελεί την πρώτη θεραπευτική επιλογή. Η χρήση της γ-σφαιρίνης (IVIG) προσφέρει σημαντική βελτίωση του ασθενούς (Μέτα – ανάλυση τεσσάρων μελετών με 235 δείγματα) (Δημητρίου και συν., 2012). Τα κορτικοστεροειδή ωστόσο, επιφέρουν έως και 70% βελτίωση στην κλινική εικόνα του ασθενούς (28 δείγματα) (Δημητρίου και συν.,

2012). Τέλος η χρήση της πλασμαφαίρεσης ως θεραπείας κατηγορίας I σε δυο έρευνες με 47 συνολικά ασθενείς, έδειξε ότι υπερέχει στα 2/3 των ασθενών, αλλά η επίδρασή της εξασθενεί μέσα στις πρώτες δέκα με δεκαπέντε ημέρες από την εφαρμογή της (Δημητρίου και συν., 2012).

Ένδειξη θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης υπάρχει και σε ασθενείς που μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιματοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (HSCT) παρουσιάζουν CIDP, όπως στην περίπτωση που μελέτησε ο Vogl et al (2016). Στην έρευνα αυτή, ασθενής που είχε διαγνωστεί με οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) και λάμβανε για έξι μήνες χημειοθεραπείες, προχώρησε στην εφαρμογή της HSCT. Μετά την εφαρμογή της HSCT ο ασθενής εμφάνισε CIDP και μετά από πέντε μήνες του εκδηλώθηκε άνοια. Οι υψηλές δόσεις ανοσοσφαιρίνης και κορτικοστεροειδών δεν βελτίωσαν την νευρολογική του εικόνα οπότε και δοκιμάστηκε η θεραπευτική πλασμαφαίρεση. Μετά από δέκα συνεδρίες, ο ασθενής παρουσίασε σημαντική βελτίωση στην νευρολογική του εικόνα (Vogl et al, 2016).

2.2.5. Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο aHUS.

Το άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (atypical Haemolytic Uraemic Syndrome - aHUS) είναι μια γενετική νόσος του αίματος που προκαλεί αναιμία, θρομβοπενία, νεφρική ανεπάρκεια και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον εγκέφαλο και την καρδιά που σχετίζεται με την θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια-TMA (Kavanagh και Goodship, 2011). Στον οργανισμό του ασθενούς σχηματίζονται θρόμβοι στα μικρά τριχοειδή αγγεία κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανικές επιπλοκές. Η aHUS προκαλείται από τη μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του μηχανισμού συμπληρώματος (C) του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς που καταπολεμά λοιμώξεις και απομακρύνει νεκρά κύτταρα (Zipfel & Skerka, 2009).

Κριτήρια διάγνωσης της ασθένειας αποτελούν ο προσδιορισμός συμπληρώματος (C3, C4, FACTOR H & I) και οι μεταλλάξεις γονιδίων ρυθμιστικών πρωτεϊνών C (CFH, CFI, CD46, C3, CFB, THBD, DGKE (Kavanagh και Goodship, 2011). Η αντιμετώπιση της aHUS γίνεται με πλασμαφαίρεση και eculizumab (anti-C5). Η πλασμαφαίρεση αποτελεί εμπειρική θεραπεία εκλογής για πολλά χρόνια και συνήθως συνίσταται ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Μέσω της ανταλλαγής πλάσματος γίνεται χορήγηση λειτουργικών ρυθμιστικών πρωτεϊνών CS

και απομάκρυνση ενδογενών διαλυτών αναστολέων-αντισώματα (anti-CFH) (Loirat et al, 2010) και η χρήση της βελτιώνει την αιματολογική κατάσταση του ασθενούς (Laurence, 2012). Η Eculizumab είναι «ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα, που δεσμεύεται στο συστατικό C5 του μηχανισμού συμπληρώματος του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς και αποτρέπει έτσι την ανεξέλεγκτη ενεργοποίησή του» (Keating, 2013). Αποτελεί μια ακριβή θεραπεία και σήμερα έχει λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση της νόσου aHUS στην Ευρώπη.

2.2.6. Σύνδρομο Guillain-Barre

Το σύνδρομο Guillain-Barre (GBS) είναι μια αυτοάνοση απομυελινωτική νόσος των περιφερειακών νεύρων και χαρακτηρίζεται από ανιούσα συμμετρική παράλυση και ποικίλου βαθμού προσβολή των αναπνευστικών μυών. Συνήθως, εμφανίζεται κατά την αποδρομή ενός λοιμώδους νοσήματος και σχετίζεται με τα αντισώματα GM1, GM1b και GD1a (Pham et al, 2016). Πρόκειται για ένα είδος περιφερειακής νευροπάθειας οξείας μορφής, δεδομένου ότι εξελίσσεται μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες (δύο με τέσσερις εβδομάδες). Τα συμπτώματά της παραμένουν σταθερά για ένα περίπου μήνα όπου μετά αρχίζει η σταδιακή ανάρρωση του οργανισμού (Avila-Funes et al, 2002). Για την αντιμετώπισή της χρησιμοποιείται η γ-σφαιρίνη και η πλασμαφαίρεση.

Ειδικά η χορήγηση υψηλών δόσεων γ-σφαιρίνης ή η πλασμαφαίρεση (με αντικατάσταση του αφαιρούμενου πλάσματος με 5% λευκωματίνη), εντός των δυο πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της νόσου, επιφέρει ταχύτερη ανάρρωση και ελαττώνει τη χρήση του μηχανικού αερισμού - δεδομένου ότι η νόσος προκαλεί αδυναμία των αναπνευστικών μυών (Ortiz-Salas et al, 2016). Και οι δύο θεραπευτικές μέθοδοι θεωρούνται εξίσου αποτελεσματικές, μιας και στην πλειονότητα των ασθενών που νοσούν από την εν λόγω νόσο, παρατηρείται πλήρης αποκατάσταση εντός μερικών εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, ενώ σε ένα ποσοστό περί του 15% των ασθενών παραμένουν κάποια σοβαρά νευρολογικά προβλήματα (Kress & Hall, 2014). Οι κατευθυντήριες γραμμές της ASFA περιλαμβάνουν τη χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης (TPE) στο σύνδρομο GB ως θεραπεία πρώτης γραμμής, είτε μόνη της είτε και σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές μεθόδους (Pham & Schwartz, 2019).

2.2.7. Μυασθένεια Gravis

Η μυασθένεια Gravis είναι μια αυτοάνοση νόσος του νευρικού συστήματος που προσβάλλει τους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης (85% των περιπτώσεων), η οποία είναι μια ουσία που λειτουργεί ως νευροδιαβιβαστής στις νευρομυϊκές συνάψεις. Τα αντισώματα που παράγονται κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης μπλοκάρουν τις νευρομυϊκές συνάψεις (Jordan & Freimer, 2018). Κλινικά εκδηλώνεται μυϊκή αδυναμία που επιδεινώνεται έπειτα από μυϊκή δραστηριότητα και βελτιώνεται μετά από ξεκούραση. Η προσβολή οφθαλμικών μυών προκαλεί διπλωπία ή και βλεφαρόπτωση. Η προσβολή αναπνευστικών μυών μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια και η προσβολή εγκεφαλικών συζυγιών προκαλεί δυσαρθρία και δυσφαγία. Η νόσος μπορεί να συνδέεται και με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, όπως με υπερπλασία του θύμου αδένος ή με θύμωμα. Για την αντιμετώπισή της χρησιμοποιούνται αντιχολινεστερασικά, κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά, σφαιρίνες, θυμεκτομή και πλασμαφαίρεση (Kress & Hall, 2014).

Αρχικά, για την αντιμετώπιση της μυασθενικής κρίσης, χρησιμοποιείται αναπνευστική υποστήριξη του ασθενούς και χορηγούνται αντιχολινεστερασικές ουσίες όπως η πυριδοστιγμίνη ή και κορτικοστεροειδικές και ανοσοκατασταλτικές ουσίες όπως αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Σε περίπτωση που δεν ανταποκρίνεται ο οργανισμός του ασθενούς με την προαναφερθείσα αγωγή, χρησιμοποιείται η πλασμαφαίρεση ή και ο συνδυασμός αυτής με γ-σφαιρίνη, επιφέροντας συνήθως άμεση βελτίωση στην κλινική εικόνα του ασθενούς. Στις περιπτώσεις ασθενών με θύμωμα ή θυμεκτομή, συνδυασμός πλασμαφαίρεσης ή και γ-σφαιρίνης συνίσταται για τη βελτίωση της νόσου και σταθεροποίηση της κατάστασης. Η πλασμαφαίρεση ενδείκνυται όταν παρουσιάζεται οξεία κρίση της νόσου, όταν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται ή παρουσιάζει επιπλοκές σε προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, πριν ή μετά τη θυμεκτομή και στην εγκυμοσύνη (Ortiz-Salas et al, 2016).

2.2.8. Αναστολείς παραγόντων πήξης

Οι αναστολείς παραγόντων πήξης είναι αντισώματα που στρέφονται κατά των παραγόντων πήξεως του αίματος και κυρίως κατά του Παράγοντα VIII.

Αναστολείς εμφανίζονται κυρίως στην αιμορροφιλία τύπου A, όπου οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με παράγοντα VIII, εκτίθενται κατά τη θεραπεία στο αντιγόνο του παράγοντα VIII, με συνέπεια ο οργανισμός τους να μην το αναγνωρίζει ως δικό του και έτσι να το καταπολέμα μέσω της ανάπτυξης αντισωμάτων εναντίον του. Οι αναστολείς παραγόντων πήξης εμφανίζονται και σε ασθενείς με αυτοάνοσες διαταραχές, σε νόσους του λεμφικού συστήματος, σε νεοπλάσματα καθώς και σε ασθενείς μετά την λήψη φαρμακευτικής αγωγής όπως φαινοθειαζίνες, πενικιλλίνη, σουλφοναμίδες καθώς και σε ηλικιωμένα άτομα ή και σε γυναίκες μετά τον τοκετό (Makris et al 2013).

Για την αντιμετώπιση τους χορηγούνται στον ασθενή υψηλές δόσεις του παράγοντα VIII σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κορτιζόνη και χορήγηση υψηλών δόσεων γ-σφαιρίνης με πλασμαφαίρεση. Ενδείξεις χρήσης της πλασμαφαίρεσης αποτελούν η έλλειψη μεμονωμένων παραγόντων πήξης (όταν δεν υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμοι) και ο τραυματισμός ή οι προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις, δεδομένου ότι ο παράγοντας VIII που έχει χρόνο ημίσειας ζωής 8-12 ώρες, πρέπει να βρίσκεται σε επίπεδο τουλάχιστον 5% για πρόληψη αυτόματης αιμορραγίας και 30% με 50% για χειρουργικές επεμβάσεις ή τραυματισμούς. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιείται φρέσκο καταψυγμένο πλάσμα (FFP), όπου μια μονάδα αυτού θα πρέπει να περιέχει τουλάχιστον το 70% του παράγοντα πήξης VIII της αρχικής μονάδας του ολικού αίματος. Σε απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες χορηγείται βιταμίνη K ή FFP ή και συμπύκνωμα προθρομβίνης (PCC). Η χορήγηση FFP αποκαθιστά γρήγορα τον πηκτικό μηχανισμό, ενώ η βιταμίνη K έχει βραδεία δράση (Kozek-Langenecker et al, 2011).

2.2.9. Νόσος του Wilson

Η νόσος Wilson ή ηπατοφακοειδής εκφύλιση (hepatolenticular degeneration), πρόκειται για μια σπάνια γενετική πάθηση, κύριο χαρακτηριστικό της οποίας είναι η αδυναμία του οργανισμού να αποβάλλει το χαλκό, με αποτέλεσμα να προκαλεί τοξικές δράσεις στο ήπαρ και στο νευρικό σύστημα αυτού. Η νόσος ανήκει στα νοσήματα τα οποία μπορούν να κληρονομηθούν (Camarata & Houn-Hahn, 2017). Η κλινική της εικόνα εκδηλώνεται με ηπατική ανεπάρκεια σε παιδιά και εφήβους, ενώ σε ενήλικες με νευρολογικά και ψυχιατρικά προβλήματα. Το υπεύθυνο γονίδιο για την εν λόγω νόσο είναι το ATP7B, το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, ρόλος της

οποίας είναι η μεταφορά του χαλκού και η απέκκρισή του από τα ηπατικά κύτταρα στα χοληφόρα (από όπου αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω της χολής). Μέχρι στιγμής έχουν καταγραφεί πάνω από 400 μεταλλάξεις του εν λόγω γονιδίου. Οι ηπατικές και λοιπές εκδηλώσεις της ποικίλουν και μπορεί να είναι από ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινάσεων και χρόνια ηπατίτιδα μέχρι και οξεία κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, που απαιτεί μεταμόσχευση, αναιμία, δυσλειτουργία των νεφρών, δακτύλιο Kayser-Fleischer, καταρράκτη, αρρυθμίες, οστεοπόρωση και αρθροπάθειες (Camarata & Houn-Hahn, 2017).

Για την αντιμετώπιση της χρησιμοποιείται D-πενικιλλαμίνη, Τριεντίνη, Ψευδάργυρος και πλασμαφαίρεση (Qureshi & Khan, 2017). Μελέτες έδειξαν ότι η πλασμαφαίρεση δρα αποτελεσματικά στην απομάκρυνση του χαλκού από τον οργανισμό. Επίσης και στην περίπτωση μεταμόσχευσης ήπατος βοηθά στην αποδοχή του νέου μοσχεύματος από τον οργανισμό του ασθενούς. Σε μελέτη που παρουσίασε ο Asfaha et al (2007), δέκα ασθενείς υποβλήθηκαν σε 43 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την επιβίωση τους, για τουλάχιστον έξι μήνες πριν προχωρήσουν στη μεταμόσχευση ήπατος. Συνεπώς, η πλασμαφαίρεση κρίνεται απαραίτητη και αποτελεσματική στην περαιτέρω βελτίωση της υγείας τους, ως συμπληρωματική θεραπεία για την επιτυχία της μεταμόσχευσης. Η πλασμαφαίρεση μειώνει τα επίπεδα χαλκού, την αιμόλυση και βοηθά στην αποτροπή βλαβών στα νεφρά από τον χαλκό και τα συμπλέγματα αυτού, μέχρι να καταστεί δυνατή η μεταμόσχευση ήπατος (Rupp & Weiss, 2019).

Η πλασμαφαίρεση διεξάγεται μόνη της, ωστόσο σε συνδυασμό με θεραπεία χηλικοποίησης, έχει καλύτερα αποτελέσματα. Ιδιαίτερα στο πλαίσιο μιας κρίσης Wilson με σοβαρή αιμόλυση και επικείμενη οξεία ηπατική ανεπάρκεια, η πλασμαφαίρεση παρέχει την ευκαιρία για γρήγορη ανάκαμψη. Για τους λόγους αυτούς, η πλασμαφαίρεση μπορεί να θεωρηθεί ως μια θεραπευτική επιλογή που επιτυγχάνει τη σταθεροποίηση των ασθενών με νόσο Wilson, μειώνοντας αποτελεσματικά το χαλκό στον ορό, την αιμόλυση και βοηθώντας στην πρόληψη της νεφρικής σωληναριακής βλάβης από συμπλέγματα χαλκού, μέχρι να πραγματοποιηθεί η μεταμόσχευση ήπατος (Rupp & Weiss, 2019).

2.2.10. Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία.

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία είναι μια κληρονομική νόσος που οφείλεται σε βλάβη του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της χοληστερόλης της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL). Η νόσος εμφανίζεται σε δύο μορφές:

Ετερόζυγη (δυσμενής επίδραση μετάλλαξης κατά 50%) με τα επίπεδα της χοληστερόλης να είναι πάνω από 290 mg/dl, ενώ τα τριγλυκερίδια μπορεί να είναι λίγο αυξημένα ή φυσιολογικά. Εμφανίζεται με συχνότητα 1/ 200-500 (στην Ελλάδα υπάρχουν περίπου 20.000 ασθενείς) (Κολοβού, 2012), και

Ομόζυγη (δυσμενής επίδραση μετάλλαξης κατά 100%), με τα επίπεδα της χοληστερόλης να είναι πάνω από 600 mg/dl έως και 1000-1500 mg/dl, τα δε τριγλυκερίδια μπορεί να είναι λίγο αυξημένα ή φυσιολογικά. Εμφανίζεται σπάνια, με συχνότητα 1/1.000.000 (στην Ελλάδα υπάρχουν 10-14 ασθενείς) (Κολοβού, 2012).

Η ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία εμφανίζεται στην βρεφική και νηπιακή ηλικία των ασθενών και χαρακτηρίζεται από την παρουσία οζωδών ξανθωμάτων στο δέρμα (άκρα και γλουτούς), καθώς και ξανθελάσματα και γεροντότοξο στους οφθαλμούς σε ύστερη ηλικία. Ο κίνδυνος πρόωμης στεφανιαίας νόσου είναι 20 φορές μεγαλύτερος, δεδομένου ότι η αύξηση της χοληστερόλης στο αίμα προκαλεί τη δημιουργία αθηρωματικών πλακών, οι οποίες προκαλούν στένωση του αυλού. Αποτέλεσμα αυτών είναι η επιβράδυνση της ροής του αίματος, που μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό θρόμβων, ενώ πλήρη διακοπή της ροής του, ενέχει τον κίνδυνο να συμβεί έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο, τα οποία αποτελούν τις κύριες αιτίες θανάτων παγκοσμίως (Hovingh et al, 2013).

Για την αντιμετώπιση της νόσου χρησιμοποιούνται:

Δίαιτα (βρέφη: περιορισμός ολικού λίπους < 30%, κορεσμένα λιπαρά 7-10%, μονοακόρεστα / πολυακόρεστα 20%, περιορισμός πρόσληψης χοληστερίνης σε 300mg/ημέρα, νήπια: ολικό λίπος 25%-30%, κορεσμένα λιπαρά < 7%, μονοακόρεστα / πολυακόρεστα 10%, πρόσληψης χοληστερίνης < 200mg/ημέρα, χρήση φυτικών στερολών ή στανολών) και φυσική δραστηριότητα.

Φαρμακευτική θεραπεία με στατίνες (lovastatin, pravastatin) οι οποίες ελαττώνουν τα επίπεδα LDL-C με ταυτόχρονη αντιφλεγμονώδη δράση. Αυτές, αλληλεπιδρούν με άλλα φάρμακα που περιέχουν μακρολίδες, ρανιτιδίνη, βαρφαρίνη, κυκλοσπορίνη και αντιμυκητιασικά, με ρητίνες (χολυστεραμίνη, colestipole) που

δεσμεύουν τα χολικά οξέα, προκαλώντας δυσανεξία και colesvelam (νεότερος αναστολέας απορρόφησης χολικών οξέων, που όμως δεν είναι ρητίνη και είναι ανεκτή). Μειώνονται έτσι τα επίπεδα LDL, χωρίς να αναστέλλουν την φλεγμονώδη διεργασία που οδηγεί στην αθηρωμάτωση. Επίσης, προκαλούν μειωμένη απορρόφηση του φολικού οξέος και των λιποδιαλυτών βιταμινών, γι' αυτό και πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με πολυβιταμίνες. Σε παιδιά > 10 ετών χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με στατίνες, ειδικά όταν υπάρχει επίμονη αύξηση της LDL (Hovingh et al, 2013). Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται, επίσης, τα φάρμακα μιπομερσένη (αναστέλλει την παραγωγή της απολιποπρωτεΐνης B-ApoB) και η λοπιταμίδη (αναστολέας της μεταφορικής πρωτεΐνης MTP (Hovingh et al, 2013; Κολοβού, 2012).

Παρεμβατικές μέθοδοι όπως η πλασμαφαίρεση της LDL κάθε 1-2 εβδομάδες, η μεταμόσχευση ήπατος και η γενετική παρέμβαση (εμφύτευση τροποποιημένων ιών-μεταφορέων γονιδίου LDLR) (Κολοβού, 2012).

Σε ασθενείς στους οποίους παρά τη χορήγηση των επιτρεπόμενων φαρμάκων η ολική χοληστερόλη παραμένει σε επίπεδα > 350mg/dl ή μειώθηκε < 50% σε σχέση με την αρχική τιμή της, χρησιμοποιείται η παρεμβατική μέθοδος της πλασμαφαίρεσης (LDL- αφαίρεση), η οποία επιφέρει στο πλάσμα βραχυπρόθεσμη μείωση των επιπέδων της LDL- χοληστερόλης της τάξης του 80% και γι' αυτό οι ασθενείς με ομόζυγη μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, θα πρέπει να υποβάλλονται σε αυτή ανά δυο εβδομάδες. Η πλασμαφαίρεση (LDL- αφαίρεση) χρησιμοποιείται στο εξωτερικό από τη δεκαετία του 1990 και στην Ελλάδα άρχισε να εφαρμόζεται από το 2004 με καλά αποτελέσματα. (Κολοβού, 2012).

2.3. Νοσήματα Κατηγορίας II

Στην κατηγορία II για χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης ως θεραπείας δεύτερης γραμμής έχουν ταξινομηθεί τα παρακάτω νοσήματα (ενδεικτικά):

- Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα
- Μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton
- Σύνδρομο HELLP

- Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (APSή APLS)
- Πέμφιγα
- Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα
- Κρυοσφαιριναιμία
- Μετά τη μετάγγιση πορφύρα (Post Transfusion Purpura)
- Νόσος Ψυχροσυγκολλητινών
- Δηλητηρίαση από φαρμακευτικές ουσίες και μανιτάρια
- Ανοσοπενικές Αγγειϊτίδες
- Συστηματικός ερυθματώδης Λύκος

2.3.1. Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα

Η οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (Acute Disseminated Encephalomyelitis-ADEM) είναι μια ιδιοπαθής αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος, που προσβάλλει το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Rallis et al, 2012). Ανήκει στην κατηγορία των απομυελινωτικών ασθενειών, δεδομένου ότι προκαλεί βλάβη στη μυελίνη (ουσία που περιβάλλει τις νευρικές ίνες του ΚΝΣ), σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα και προσβάλλει 1 / 125.000 – 250.000 ανά έτος. Η έγκαιρη αναγνώριση της νόσου είναι υψίστης σημασίας.

Τα ακριβή της αίτια δεν είναι γνωστά, προσβάλλει κυρίως άτομα νεαρής ηλικίας (< 10 ετών) και εμφανίζεται συνήθως μία η δύο εβδομάδες μετά από μια μόλυνση ή λοίμωξη (βακτηριακή ή ιογενής). Περιστασιακά, εμφανίζεται μετά από εμβολιασμό (συνήθως της ιλαράς, ερυθράς παρωτίτιδας,) και μετά την πάροδο τριών μηνών.

Για τη διάγνωση της κυρίως χρησιμοποιείται η Μαγνητική Τομογραφία MRI ή η οσφυονωτιαία παρακέντηση . Η συμπτωματολογία της ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο που βρίσκεται και περιλαμβάνει: από πυρετό, κούραση, ναυτία - έμετο, αδυναμία, αιμωδίες άνω και κάτω άκρων, ισχυρή υπνηλία, απώλεια αντανάκλαστικών, κεφαλαλγία, δυσκολία κατάποσης και ομιλίας, προβλήματα ισορροπίας, σύγχυση, μεταβολή του επιπέδου συνείδησης μέχρι και επιληπτικές κρίσεις ή και κώμα (Brenton, & Banwell, 2016).

Για την αντιμετώπισή της, οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες. Χρησιμοποιούνται σε πρώτη φάση και για μικρό χρονικό διάστημα, στεροειδή (μεθυλπρεδνιζόλη και πρεδνιζόλη) και στην περίπτωση μη ανταπόκρισης του οργανισμού σε αυτά, χορηγείται ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) για μικρό χρονικό διάστημα (λίγες ημέρες). Στις σοβαρές περιπτώσεις αλλά και σε περιπτώσεις που παρουσιάζονται παρενέργειες κατά τη λήψη των παραπάνω φαρμάκων (λοίμωξη, αλλεργική αντίδραση, δύσπνοια), χρησιμοποιείται η πλασμαφαίρεση (Lu et al, 2006). Στην περίπτωση αυτή φιλτράρεται το αίμα και αφαιρούνται τα επιβλαβή αντισώματα. Τα ικανοποιητικά αποτελέσματα όμως, που επιφέρει η πλασμαφαίρεση στον οργανισμό του ασθενούς διαρκούν πολύ λίγο και γι' αυτό θα πρέπει να επαναληφθεί αρκετές φορές.

Επειδή οι επιλογές θεραπείας είναι περιορισμένες, υπάρχει ελάχιστη αναφορά περιστατικών στην βιβλιογραφία. Οι Lu και Keilson (2006) παρουσίασαν μία περίπτωση ενός άνδρα 42 ετών, ο οποίος αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με συνδυασμένο σχήμα μεθυλπρεδνιζολόνης, IV ανοσοσφαιρίνης και πλασμαφαίρεσης. Ο Lin et al (2004) χρησιμοποίησαν επιτυχώς την πλασμαφαίρεση για τη θεραπεία δύο ασθενών που είχαν ADEM και προχώρησαν στην συγκριτική μελέτη των κλινικών συμπτωμάτων των ασθενών αυτών με εκείνα των προηγούμενων αναφορών, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η πλασμαφαίρεση ενδείκνυται, όχι μόνο για περιπτώσεις που δεν βελτιώνονται μετά από υψηλή δόση κορτικοστεροειδών, αλλά και ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Απαιτούνται επιπλέον μεγάλες, ελεγχόμενες και τυχαιοποιημένες μελέτες, για να αποσαφηνιστεί πλήρως ο ρόλος της πλασμαφαίρεσης στην ADEM (Lin et al, 2004).

2.3.2. Μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton

Το μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton (Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome : LEMS) είναι μια σπάνια ανοσολογική διαταραχή (1 έως 3 περιπτώσεις ανά 1.000.000) της νευρομυϊκής σύναψης. Αυτή προκαλείται από αντισώματα έναντι των P/Q τασο-ελεγχόμενων προσυναπτικών διαύλων Ca^{++} (voltage-gated calcium channel-VGCCs). Τα αντισώματα αυτά δεσμεύουν τους VGCCs και αναστέλλουν την είσοδο του ασβεστίου στην απόληξη της νευρικής ίνας που είναι απαραίτητη για την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα τη μείωση αυτής από τα συναπτικά κυστίδια της προσυναπτικής περιοχής.

Το κύριο σύμπτωμα του συνδρόμου είναι η μυϊκή αδυναμία, που τυπικά είναι κεντρομελική, η εύκολη κόπωση (μείωση ή κατάργηση των τενόντιων αντανεκλαστικών) και διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (μείωση σιέλου, ξηροφθαλμία, θολή όραση, δυσκοιλιότητα, μειωμένο ιδρώτα, ξηροστομία, στυτική δυσλειτουργία) (Motomura et al, 2000). Το σύνδρομο LEMS είναι, είτε ιδιοπαθής (δεν σχετίζεται με νεοπλασία), είτε δευτεροπαθής, δηλαδή, οφείλεται στην παρουσία (στο 50% με 60% των περιπτώσεων) νεοπλάσματος, αποτελώντας παρανεοπλασματικό σύνδρομο (μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, και σε λιγότερα ποσοστά παγκρέατος, μαστού και ωοθηκών).

Τα αντι-P/Q VGCCs ανιχνεύονται στο 85-90% των περιπτώσεων και η παρουσία τους είναι διαγνωστική του συνδρόμου. Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται με κατάλληλη ηλεκτροφυσιολογική εξέταση, που περιλαμβάνει την καταγραφή του σύνθετου δυναμικού ενέργειας (CMAP) του απαγωγού του μικρού δακτύλου με ερεθισμό του ωλένιου νεύρου, το οποίο παρουσιάζει πολύ χαμηλό εύρος και με τη χρήση επαναληπτικών ερεθισμών καταγράφεται η σταδιακή αύξηση του.

Η θεραπευτική αντιμετώπισή του εξαρτάται από την παρουσία ή όχι νεοπλασίας. Στους ασθενείς με νεοπλασία γίνεται χειρουργική επέμβαση και ακολουθείται αντικαρκινική θεραπεία. Στους ασθενείς με ιδιοπαθή σύνδρομο LEMS ακολουθείται αρχικά η χορήγηση 3,4 – διαμινοπυριδίνης (3,4 DAP), που αυξάνει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης (Ach) και δίνει πολύ καλά αποτελέσματα. Σε κάποιους ασθενείς, δίδεται πυριδοστιγμίνη η οποία αυξάνει την ποσότητα της Ach , αλλά η χρήση της εδώ δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο στην Μυασθένεια Gravis. Εάν η συμπτωματική θεραπεία είναι ανεπαρκής, ακολουθείται θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, όπως πρεδνιζόνη μόνη ή σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη, η οποία μπορεί να επιφέρει έλεγχο της νόσου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Newsom-Davis & Murray, 1984). Η πλασμαφαίρεση και η χορήγηση ανοσοσφαιρίνων έχουν σύντομη επίδραση. Στις κρίσεις με σοβαρά συμπτώματα χορηγούνται ανοσοσφαιρίνη, μυκοφαινόλη, μεθοτρεξάτη και κυκλοσπορίνη ή εναλλακτικά εφαρμόζεται πλασμαφαίρεση. Συνήθως, η LEMS ανταποκρίνεται στην συμπτωματική και ανοσοκατασταλτική θεραπεία βελτιώνοντας την κλινική εικόνα του ασθενούς και το προσδόκιμο επιβίωσης του όπου κρίνεται φυσιολογικό με εξαίρεση τις περιπτώσεις που υπάρχει καρκίνος του πνεύμονα, όπου τότε το

προσδόκιμο όριο ζωής μπορεί να φτάσει 17-24 μήνες (Newsom-Davis και Murray, 1984).

Ο Motomura et al (2000) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της ανταλλαγής πλάσματος σε δυο ασθενείς με LEMS (ιδιοπαθής νόσος μη παρανεοπλασματικό σύνδρομο). Στην 1^η περίπτωση σε ασθενή θήλυ, 72 ετών και με εμφανή αδυναμία στα πόδια, η χρήση της πλασμαφαίρεσης έδωσε παροδικά αποτελέσματα, ο συνδυασμός της όμως με τη χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης έδωσε πολύ καλή αποκατάσταση στην κλινική και ηλεκτρομυολογική εικόνα της ασθενούς. Η 2^η περίπτωση ένας άνδρας 73 ετών με εμφανή αδυναμία στα πόδια, όπου υποβλήθηκε σε πλασμαφαίρεση διπλής διήθησης, είχε ως αποτέλεσμα να μειωθούν εντυπωσιακά τα παθογόνα αντισώματα και έτσι να βελτιωθεί άμεσα η κλινική εικόνα του ασθενούς. Τα παθογόνα αντισώματα όμως επανήλθαν στα προ- της πλασμαφαίρεσης επίπεδα. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός της πλασμαφαίρεσης με χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (αζαθειοπρίνη, πρεδνιζολόνη) βελτιώνοντας την κλινική εικόνα του ασθενούς για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Ο Motomura et al, (2000) θεωρούν ότι η χρήση της πλασμαφαίρεσης ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της νόσου μιας και αυτή μειώνει γρήγορα τα παθογόνα αντισώματα στο αίμα, κάτι που βοηθά την ανοσοκατασταλτική θεραπεία να αντιμετωπίσει καλύτερα τη νόσο.

2.3.3. Σύνδρομο HELLP

Το σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet), είναι μια πολύ βαριάς μορφής προεκλαμψία, που παρουσιάζεται με αιμολυτική αναιμία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων και ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (Θανασάς και συν., 2007). Παρουσιάζεται σε δύο μορφές : μερικό σύνδρομο HELLP (εμφανίζει μια έως και δυο από τις προαναφερθείσες ανωμαλίες) και πλήρη σύνδρομο HELLP (εμφανίζει και τις τρεις ανωμαλίες, αιμόλυση, αύξηση ηπατικών ενζύμων και ελάττωση αιμοπεταλίων). Ανάλογα με τον αριθμό αιμοπεταλίων, κατατάσσεται σε τρεις κατηγορίες: 1^η: <50.000/ml³, 2^η: 50.000-100.000/ml³ και 3^η: 100.000–150.000/ml³(Θανασάς και συν., 2007). Εμφανίζεται συνήθως στο 3^ο τρίμηνο της κύησης και οι προσβαλλόμενες ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα ναυτίας, εμέτου, άλγος υπογαστρίου και οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, ηπατική,

αναπνευστική και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η αιτία της ανευρίσκεται σε γενετική διαταραχή της οξειδωσης των λιπαρών οξέων στο έμβρυο της εγκύου.

Η Trávníková et al (2017) παρουσίασαν περίπτωση εγκύου γυναίκας, η οποία εμφάνισε επιπλοκή με σύνδρομο HELLP που οδήγησε σε σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας με εγκεφαλοπάθεια, νεφρική και αναπνευστική ανεπάρκεια και αντιμετωπίστηκε με την χρήση επαναλαμβανόμενης θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος. Σε τέτοιες περιπτώσεις όπου το σύνδρομο HELLP βαθμιαία επιδεινώνεται με σημεία διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης, σύνθετης μικροαγγειοπάθειας και δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων, δεν ανταποκρίνεται στην κλασική θεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνήθως, η βελτίωση της κατάστασης των ασθενών, ακολουθεί την έναρξη της θεραπευτικής ανταλλαγής πλάσματος (Trávníková et al, 2017).

Ειδικότερα το σύνδρομο HELLP, το οποίο μπορεί να προκαλέσει τον θάνατο τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου, αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της εγκυμοσύνης. Οι μελέτες δείχνουν ότι η μετά τον τοκετό χρήση της θεραπείας ανταλλαγής πλάσματος εντός 24 ωρών είναι σωτήρια επιλογή θεραπείας στο σύνδρομο HELLP κατηγορίας I. (Erkut et al, 2015)

2.3.4. Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων : ΑΦΣ (APS ή APLS)

Το σύνδρομο αντισωμάτων κατά των φωσφολιπιδίων (APS) είναι μία συστηματική αυτοάνοση ασθένεια που χαρακτηρίζεται από αρτηριακή ή και φλεβική θρόμβωση, επαναλαμβανόμενες αποβολές και ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Σε ολέθριες περιπτώσεις, η εμπλοκή πολλών οργάνων μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα-θνησιμότητα έτσι ώστε να απαιτείται ταχεία θεραπεία (Τεκτονίδου, 2016).

Ειδική θεραπεία για την αντιμετώπιση του APS δεν υπάρχει. Για την πρόληψη των θρομβωτικών επεισοδίων χορηγείται αντιπηκτική αγωγή. Σε καταστροφικής μορφής APS (CAPS) εκτός από αντιπηκτικά χορηγούνται και κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες, ανοσοκατασταλικά, καθώς και επαναλαμβανόμενη πλασμαφαίρεση όταν έχουν αποτύχει τα προηγούμενα σχήματα (Neuwelt et al, 1997) Έγκυες γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο πρέπει να λαμβάνουν μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό

οξύ. Κατά τον Voinov et al (2019) η χρήση της πλασμαφαίρεσης από το πρώτο στάδιο της νόσου είναι αιτιολογημένη, καθόσον στοχεύει στην απομάκρυνση των αντιφωσφολιπιδικών αυτοαντισωμάτων. Θα πρέπει να εφαρμόζεται από το πρώτο στάδιο της νόσου και όχι όταν η κλινική εικόνα του ασθενούς παρουσιάζει επιδείνωση.

Για την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης η Gkogkolou et al (2017) περιέγραψαν την περίπτωση μιας 39χρονης γυναίκας με σοβαρή μορφή APS με αρτηριακή απόφραξη και προοδευτική δερματική νέκρωση, η οποία υποβλήθηκε επιτυχώς σε συνδυαστική θεραπεία με πλασμαφαίρεση και ριτουξιμάμπη. Η θεραπεία οδήγησε σε πλήρη ύφεση των δερματικών βλαβών για περισσότερο από ένα χρόνο. Σε αυτή την περίπτωση, έγινε τακτικός έλεγχος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων για την παρακολούθηση της δραστηριότητας του APS αποδεικνύοντας ότι αυτή η σοβαρή αγγειακή νόσος απαιτεί αυστηρές θεραπευτικές προσεγγίσεις (Gkogkolou et al, 2017).

2.3.5. Πέμφιγα

Είναι ένα χρόνια και σπάνιο αυτοάνοσο νόσημα που προσβάλλει το δέρμα και τους βλεννογόνους. Στην Πέμφιγα αυτοαντισώματα στρέφονται εναντίον μιας πρωτεΐνης, της δεσμογλεΐνης 3, η οποία βρίσκεται στα δεσμοσώματα των κερατινοκυττάρων στη βάση της επιδερμίδας, έτσι, τα κερατινοκύτταρα στην περιοχή αυτή δεν συγκολλούνται, προκαλώντας πομφόλυγες (φουσκάλες) και διαβρώσεις. Διακρίνεται σε διάφορους τύπους όπως :η κοινή, η φυλλώδης, η παρανεοπλασματική, η βλαστική και η πέμφιγα με εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης IgA (Αυγερινού και συν., 2010).

Για την θεραπευτική αντιμετώπισή της χρησιμοποιούνται αρχικά κορτικοειδή σε υψηλές δόσεις (60-100 mg ημερησίως) μαζί με κάποιο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο (αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, μυκοφαινολικό οξύ). Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν η πλασμαφαίρεση και η ενδοφλέβια έγχυση γ σφαιρίνης. Συνήθως, 2-3 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, σταματούν να εμφανίζονται νέες βλάβες, ενώ ύστερα από 1 -2 μήνες υποχωρούν και οι παλαιές. Όμως, σε ορισμένες περιπτώσεις,

οι βλάβες αργούν να υποχωρήσουν παρά τη θεραπεία και επιμένουν για μήνες ή και χρόνια (Αυγερινού και συν., 2010).

2.3.6. Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα

Η ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (ΤΕΣΝ) χαρακτηρίζεται από την ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, δυνητικά αναστρέψιμη με έγκαιρη παρέμβαση και αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση. Με την εικόνα της ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδας εκδηλώνεται το σύνδρομο Goodpasture, άλλες μορφές σπειραματονεφρίτιδας (μεσαγγειοτριχειδική, κρυοσφαιριναιμία, λύκος) και οι αγγειίτιδες (μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, νόσος Wegener). Η ιστολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από την παρουσία μηνοειδών σχηματισμών στο οπτικό μικροσκόπιο, ενώ στην εξέταση ανοσοφθορισμού τα ευρήματα ποικίλουν από γραμμική εναπόθεση IgG ανοσοσφαιρίνης κατά μήκος της βασικής μεμβράνης (σύνδρομο Goodpasture), μέχρι την πλήρη έλλειψη ανοσοεναποθέσεων (αγγειίτιδες). Η θεραπεία της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας περιλαμβάνει πλασμαφαίρεση. Σε απειλητικές για την ζωή καταστάσεις (κρεατινίνη ορού > 5.6 mg/dL) ακολουθείται συνδυαστική θεραπεία με κορτικοειδή, κυκλοφωσφαμίδη και πλασμαφαίρεση (Σακκάς και Κατσιάρη, 2010).

2.3.7. Κρυοσφαιριναιμία.

Ως κρυοσφαιριναιμία (Cryoglobulenemia) ορίζεται η νόσος εκείνη κατά την οποία παρουσιάζονται κρυοσφαιρίνες στο αίμα του ασθενούς. Κρυοσφαιρίνες είναι οι ανασφαιρίνες ή συμπλέγματα ανοσοσφαιρίνων που καθιζάνουν *in vitro* σε θερμοκρασίες μικρότερες των 37°C και σχηματίζουν πηκτή (γέλη) και διαλύονται όταν αναθερμανθούν (Θωμάς και συν., 2015). Η νόσος παίρνει την μορφή της αγγειίτιδας των μικρών αγγείων (κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα–Cryoglobulenemia-Vasculitis-CV), με προσβολή πολλαπλών οργάνων, που οφείλεται στην εναπόθεση των κρυοσφαιρίνων στα τοιχώματα των αγγείων. Το φάσμα των εκδηλώσεων της κυμαίνεται από ήπιο (όπως, περιοδική πορφύρα, αρθρίτιδα) ως απειλητική κατάσταση για τη ζωή του ασθενούς (όπως, οξεία σπειραματονεφρίτιδα) (Winters, 2012).

Διακρίνεται σε τρεις τύπους:

Τύπος I: αποτελείται από μια μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη (Ig), με πιο συχνή τη IgM (κρυοκρίτης >5% και ταχεία κατακρήμνιση σε < 24 ωρών).

Τύπος II: μικτές κρυοσφαιρίνες οι οποίες αποτελούνται από μια μονοκλωνική Ig (τυπικά IgM), η οποία δρα ως αντίσωμα έναντι της πολυκλωνικής Ig (τυπικά IgG) (κρυοκρίτης 1-5%, κατακρήμνιση σε λίγες ημέρες)

Τύπος III: ομοίως με τον τύπο II αλλά με πολυκλωνική Ig έναντι πολυκλωνικής Ig (κρυοκρίτης < 1%, αργή κατακρήμνιση σε περίπου 7 ημέρες) (Θωμάς και συν., 2015).

Η παθογένεια της νόσου μπορεί να είναι ιδιοπαθής (δεν ανευρίσκεται αίτιο) ή δευτεροπαθής (συνοδεύεται από άλλες παθήσεις) όπως : λοιμώξεις (ιογενείς: Ηπατίτιδα B, Ηπατίτιδα C), αυτοάνοσα νοσήματα (συστηματικός ερυθρελάτης, λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκληρόδερμα, νόσος Behçet, νόσος Sjogren), λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα (μακροσφαιριναιμία, λέμφωμα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία) και ηπατική νόσος. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν: δερματικές εκδηλώσεις (όπως ψηλαφητή πορφύρα, πετέχιες, έλκη κνημών, δικτυωτή πελίωση), χρόνια ηπατική νόσος, αρθρίτιδα, υποθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική νόσος, φαινόμενο Raynaud και νευρολογικές εκδηλώσεις (ιδίως περιφερειακή νευροπάθεια). Η διάγνωση της νόσου γίνεται μέσω εργαστηριακών ευρημάτων όπως: αύξηση γ-σφαιρινών, ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και CRP, ανίχνευση κρυοσφαιρινών στο αίμα, θετικός ρευματοειδής παράγοντας, αναιμία, μειωμένο συμπλήρωμα ορού, αύξηση τρανσαμινασών (ALP, AST), αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, του λευκάματος και των πλοσφαιρίων στα ούρα και σε περίπτωση νεφρικής βλάβης, αύξηση της ουρίας και της κρεατίνης.

Για την αντιμετώπιση της νόσου χρησιμοποιούνται: Κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη, κολχικίνη, rituximab, αντιικά φάρμακα και πλασμαφαίρεση. Στην περίπτωση που η ασθένεια έχει ήπια μορφή (όπως ήπια πορφύρα, αρθραλγία) το θεραπευτικό σχήμα που ακολουθείται περιλαμβάνει τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Σε περίπτωση σοβαρής σπλαχνικής προσβολής (όπως σπειραματονεφρίτιδα) χορηγούνται κορτικοειδή με κυτταροστατικά (κυκλοφωσφαμίδη) και σε περίπτωση που δεν υποχωρεί η νόσος εφαρμόζεται και σχήμα πλασμαφαίρεσης.

Σε ασθενείς με CV, συνδεόμενη με νοσήματα του συνδετικού ιστού, ακολουθείται θεραπεία του υποκείμενου νοσήματος και σε σοβαρότερες περιπτώσεις, πλασμαφαίρεση. Σε οξείες περιπτώσεις όπως ταχεία εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, κυψελιδική αιμορραγία, γάγγραινα άκρων, προοδευτικά εξελισσόμενη περιφερική νευροπάθεια και κεραυνοβόλος πολυοργανική συμμετοχή, συνίσταται η άμεση πλασμαφαίρεση (Θωμάς και συν., 2015). Η δόση της πλασμαφαίρεσης είναι 1–1.5 του ολικού όγκου πλάσματος ανά συνεδρία, με συχνότητα μια συνεδρία ανά ημέρα ή ανά δεύτερη ημέρα (Θωμάς και συν., 2015). Το υγρό αντικατάστασης είναι κρυσταλλοειδή και λευκωματίνη σε αναλογία 1:1. Επί διαταραχών της πήξεως χορηγείται FFP και η όλη διαδικασία γίνεται σε θερμοκρασία 37 °C (Winters, 2012).

2.3.8. Πορφύρα μετά τη μετάγγιση (Post Transfusion Purpura)

Διαταραχή που οφείλεται στην παρουσία αντισωμάτων κατά των αιμοπεταλίων και εκδηλώνεται περίπου μία εβδομάδα από την μετάγγιση αίματος με βαριά θρομβοπενία και αιμορραγικές εκδηλώσεις. Η άμεση εφαρμογή της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης έχει αποτελέσματα εντός 24-48 ωρών από την 1^η συνεδρία. Το υγρό αντικατάστασης του πλάσματος είναι η λευκωματίνη ή λευκωματίνη και φυσιολογικός ορός και οι συνεδρίες επαναλαμβάνονται κάθε 24 με 48 ώρες. Κριτήριο διακοπής της θεραπείας είναι η άνοδος των αιμοπεταλίων πάνω >20.000 (Shtalrid et al, 2006).

2.3.9. Νόσος ψυχροσυγκολλητινών

Η νόσος των ψυχροσυγκολλητινών (coldagglutinins-CAD) είναι ένα είδος αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας που προκαλείται από την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση), λόγω παρουσίας στο αίμα αντισωμάτων ειδικών για αυτόν τον τύπο κυττάρων (Özdemir et al, 2017), τα αυτοαντισώματα που στρέφονται κατά των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορούν να δράσουν σε θερμοκρασίες χαμηλότερες από αυτή του σώματος (συνήθως από 4°C έως 32°C). Αφορά κυρίως αυτοαντισώματα IgM που ενεργοποιούν μια ομάδα πρωτεϊνών που λέγεται συμπλήρωμα, προκαλώντας έτσι την καταστροφή του ερυθροκύτταρου (Bras et al, 2018). Η νόσος χαρακτηρίζεται είτε ως πρωτοπαθής (δεν αναγνωρίζεται κάποιο

αίτιο) είτε ως δευτεροπαθής (συνοδεύουν λοιμώξεις όπως πνευμονία από μυκόπλασμα, λοιμώδη μονοπυρήνωση, κ.α) και εκδηλώνεται κλινικά με αναιμία, ακροκυάνωση, περιφερική γάγγραινα, συμπτώματα από την έκθεση στο ψύχος (λόγω των συγκολλήσεων των ερυθρών στις χαμηλές θερμοκρασίες.). Τα IgM αντισώματα μπορεί να είναι είτε μονοκλωνικά (εμφανίζονται συνήθως στους ενήλικες και έχουν δυσμενή πρόγνωση) είτε πολυκλωνικά (εμφανίζονται κυρίως σε παιδιά και εφήβους και είναι συνήθως παροδικά).

Η αντιμετώπισή τους στηρίζεται στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών (όπως κυκλοφωσφαμίδη), με ικανοποιητικά αποτελέσματα, ενώ η πλασμαφαίρεση επιφέρει πρόσκαιρη βελτίωση στην κλινική εικόνα του ασθενούς (Bras et al, 2018; Brauer et al, 2012). Ο Brauer et al (2012), παρουσίασαν την περίπτωση ενός ασθενούς 62 ετών, που εμφάνισε την εν λόγω νόσο μετά τη χορήγηση λεναλιδομίδης (θεραπεία για τον μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο – MDS από τον οποίο έπασχε) και ακολουθήθηκε για τη θεραπεία της ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με καθημερινή εναλλαγή πλάσματος η οποία μείωσε τον ρυθμό αιμόλυσης και έτσι την απαίτηση μετάγγισης. Ο Özdemir et al (2017) παρουσίασε την περίπτωση ενός τρίχρονου ασθενή με την εν λόγω νόσο. Χρησιμοποιήθηκαν τέσσερις μεταγγίσεις (διότι η νόσος ήταν απειλητική για τη ζωή του). Στη συνέχεια χορηγήθηκαν υψηλής δόσης στεροειδών (μεθυλπρεδνιζολίνη, 30mg/kg/ημέρα) και ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (1g/kg/ 1^η και 2^η ημέρα), στα οποία ο ασθενής δεν ανταποκρίθηκε. Έπειτα, διενεργήθηκε πλασμαφαίρεση και μετά από αυτή δεν χρειάστηκαν να γίνουν περαιτέρω μεταγγίσεις. Η θεραπεία της πλασμαφαίρεσης μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική για παιδιά (Özdemir et al, 2017).

2.3.10. Δηλητηρίαση από φαρμακευτικές ουσίες καιμανιτάρια.

Σύμφωνα με το Εθνικό Κέντρο Δηλητηριάσεων (2020) τοξική ουσία η δηλητήριο ονομάζεται *«κάθε μη ζώσα ουσία (όχι μικρόβια ή τοξίνες που παράγονται από αυτά) που εισέρχεται στον οργανισμό με οποιοδήποτε τρόπο και επενεργεί βλαπτικά προκαλώντας λειτουργικές διαταραχές ή ακόμα και το θάνατο»* και φάρμακο ονομάζεται *«κάθε φυσική ή συνθετική ουσία η οποία προλαμβάνει, βελτιώνει ή θεραπεύει μια νόσο ή τα συμπτώματα της, βελτιώνει διάφορες λειτουργίες του οργανισμού ή χρησιμοποιείται για τη διάγνωση νόσων»*. Η τοξικότητα φαρμάκων (π.χ. μεθοτρεξάτη) και μανιταριών προκαλεί από απλές γαστρεντερικές διαταραχές

ως σοβαρές δηλητηριάσεις με καταστροφή ζωτικών οργάνων, που επιφέρουν ακόμη και θάνατο.

Μετά τον έγκαιρο προσδιορισμό της τοξικής ουσίας, για την αντιμετώπιση της εφαρμόζεται πρόκληση εμέτου, χορήγηση ενεργού άνθρακα, γαστρική πλύση και επικουρικά χορηγείται σιλιμπινίνη ως ηπατοπροστατευτικό από τις τοξίνες και αν υπάρχουν, αντίδοτα (π.χ. σε περίπτωση δηλητηρίασης απόμανιτάρια, χορηγείται silibinin ή πενικιλλίνη που αναστέλλει τη δέσμευση της amatoxin από το ηπατοκύτταρο), αιμοπροσρόφηση (με άνθρακα), πλασμαφαίρεση, αφαιμαξομετάγγιση (Εθνικό Κέντρο Δηλητηριάσεων, 2020). Η Πάσχου και συν., (2019) παρουσίασαν την περίπτωση ασθενούς που εμφάνισε οξεία νεφρική βλάβη οφειλόμενη σε τοξικότητα από μεθοτρεξάτη (φάρμακο που έλαβε για την αντιμετώπιση κακοήθειας του αίματος). Σαν μέτρα προστασίας από νεφρική βλάβη λάμβανε εντατική ενυδάτωση και φολικό οξύ. Στη συγκεκριμένη περίπτωση η οξεία νεφρική βλάβη αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με on line αιμοδιαδιήθηση, αν και η βιβλιογραφία αναφέρει περιπτώσεις αντιμετώπισής της εν λόγω δηλητηρίασης με αιμοκάθαρση σε συνδυασμό με πλασμαφαίρεση ή αιμοπροσρόφηση με πλασμαφαίρεση (Πάσχου και συν., 2019).

Τα συμπτώματα δηλητηρίασης απόμανιτάρια αρχίζουν σε λιγότερο από έξι ώρες από την κατανάλωσή τους και συνήθως προκαλούν εμέτους, κοιλιακά άλγη, διάρροιες, εφίδρωση, βραδυκαρδία, μύση, υπόταση, βρογχόσπασμο και αντιμετωπίζονται με χορήγηση ατροπίνης, πλύση και αν δεν δοθεί κατάλληλη θεραπεία, τότε μπορεί μετά από λίγες ημέρες από την κατανάλωσή τους, να προκαλέσουν ηπατική ανεπάρκεια. Η πρόωπη διούρηση είναι σημαντική για να αποβληθούν οι τοξίνες τωνμανιταριών τις πρώτες 36 ώρες (Ουζούνη και συν., 2012). Η αιμοπροσρόφηση με φίλτρα άνθρακα και ρητίνης είναι αποτελεσματική για την απομάκρυνση των τοξινών από το αίμα και συνοδευτικά σε ορισμένες περιπτώσεις συνιστάται η εφαρμογή πλασμαφαίρεσης (Ουζούνη και συν., 2012). Ενδείξεις για πλασμαφαίρεση αποτελούν η ανάγκη ταχείας κάθαρσης της τοξίνης (για αποφυγή ηπατικής βλάβης), η αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας, η εμφάνιση νευρολογικών προβλημάτων και η επιδεινούμενη κλινική κατάσταση. Υπάρχουν, επίσης, ερευνητικά πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν την πλασμαφαίρεση με διάφορα σχήματα (Schutt et al, 2012).

2.3.11. Ανοσοπενικές Αγγειΐτιδες

Οι ανοσοπενικές (λόγω της απουσίας εναποθέσεως ανοσοσφαιρίνων και συμπληρώματος.) αγγειΐτιδες, προσβάλουν αγγεία μικρού μεγέθους όπως αρτηρίδια, τριχοειδή και φλεβίδια και χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη διήθηση και καταστροφή του τοιχώματος τους, με αποτέλεσμα την μερική ή πλήρη απόφραξη του αυλού τους και ισχαιμία των αντίστοιχων οργάνων. Η παθογένειά τους αποδίδεται σε ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων, που οφείλεται στη παρουσία στον ορό των ασθενών αντισωμάτων έναντι του κυτταροπλάσματος τους, γνωστών και ως ANCA: Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies, (Κουλουρίδης και Κουλουρίδης, 2014).

Οι γνωστότερες αγγειΐτιδες που ανήκουν στην ομάδα αυτή είναι η **κοκκιωμάτωση με πολυαγγειΐτιδα** (πρώην νόσος Wegener, GPA): η **μικροσκοπική πολυαγγειΐτιδα (MPA)** και η **ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειΐτιδα** (πρώην σύνδρομο Churg-Strauss, EGPA) (Θωμάς και συν., 2015; Κουλουρίδης και Κουλουρίδης, 2014).

Και στις τρεις αυτές αγγειΐτιδες τα συμπτώματα είναι όμοια. Στη νόσο Wegener: ελάττωση της ακοής, ρινική συμφόρηση και έλκη στο βλεννογόνο της μύτης και του στόματος που συνοδεύονται με εκδηλώσεις από τους πνεύμονες, όπως βήχας, δύσπνοια και αιμόπτυση ή και από άλλα όργανα, όπως το δέρμα, τους νεφρούς, το γαστρεντερικό και το νευρικό σύστημα (Λιονάκη και Μπολέτης, 2017). Στη Churg-Strauss οι ασθενείς υποφέρουν από βρογχικό άσθμα, συμπτώματα από τους πνεύμονες, το γαστρεντερικό σωλήνα, το δέρμα και το νευρικό σύστημα. Η νόσος συνοδεύεται από μεγάλο αριθμό ηωσινοφίλων στο αίμα (Αθανασίου και Κώστογλου-Αθανασίου, 2003). Στη μικροσκοπική πολυαγγειΐτιδα, οι ασθενείς πάσχουν από νεφροπάθεια, που μπορεί, να οδηγήσει και σε νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί επίσης, να προσβάλει τους πνεύμονες προκαλώντας αιμορραγία, που εμφανίζεται με δύσπνοια και αιμόπτυση, ενώ οι ασθενείς παραπονιούνται συχνά για διαρκή κόπωση λόγω της αναιμίας (Αθανασίου και Κώστογλου-Αθανασίου, 2003).

Η θεραπευτική αντιμετώπισή τους, κατά τον Filipon et al, (2018) είναι παρόμοια και βασίζεται στην ανοσοκαταστολή και την πλασμαφαίρεση. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία περιλαμβάνει στεροειδή υψηλής δόσης και κυκλοφωσφαμίδη (η οποία σταματά την εξέλιξη της νόσου στους περισσότερους ασθενείς). Το Rituximab μπορεί επίσης να υποκαταστήσει την κυκλοφωσφαμίδη. Η

πλάσμαφαίρεση εκτελείται καθημερινά / κάθε δεύτερη ημέρα για 6-9 συνεδρίες (Θωμάς και συν., 2015; Filipon et al, 2018). Σε περιπτώσεις γρήγορης προόδου της νεφρικής ανεπάρκειας συνιστώνται καθημερινές συνεδρίες. Η πλάσμαφαίρεση ενδείκνυται σε ασθενείς με πνευμονική αιμορραγία που χρειάζονται αιμοκάθαρση (κατηγορίας ASFA1), ενώ για τους ασθενείς που είναι ανεξάρτητοι από την αιμοκάθαρση η αποτελεσματικότητα είναι σημαντικά χαμηλότερη και συνεπώς κατηγοριοποιείται ως κατηγορίας ASFA3 (Filipon et al, 2018). Σε ασθενείς όπου εμφάνισαν νεφρική ανεπάρκεια, η χρήση της πλάσμαφαίρεσης ως θεραπεία παρέχει πολλές πιθανότητες απεξάρτησης από την αιμοκάθαρση στο 1^ο έτος μετά τη διάγνωση (Λιονάκη και Μπολέτης, 2017; Αθανασίου – Κώστουγλου-Αθανασίου, 2003). Ο Θωμάς και συν., (2015) αναφέρουν ότι σε περιορισμένη νόσο χρησιμοποιείται συνδυασμός κορτικοστεροειδών και ενός ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου όπως η πρεδνιζολόνη με τη μεθοτρεξάτη και σε σοβαρή ή γενικευμένη νόσο χρησιμοποιείται η κυκλοφωσφαμίδη ή rituximab σε συνδυασμό με την πλάσμαφαίρεση. Οι Κουλούρης και Κουλούρης (2014) παρουσίασαν μελέτες όπου ασθενείς που λάμβαναν την κλασική αγωγή κυκλοφωσφαμίδης και πρεδνιζολόνης per-os. Εφαρμόστηκαν επτά συνεδρίες πλάσμαφαίρεσης κατά τις δυο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και παρακολουθήθηκαν για ένα έτος εμφάνισαν ικανοποιητική νεφρική λειτουργία. Η απομάκρυνση από την κυκλοφορία των ANCA, άλλων κυτταροκίνων, συμπληρώματος και λυσοσωμικών ενζύμων των λευκών αιμοσφαιρίων που επιφέρει η πλάσμαφαίρεση, δρα ευεργετικά στην αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών (Κουλούρης και Κουλούρης, 2014; Mahr et al, 2012; Αθανασίου και Κώστουγλου-Αθανασίου, 2003).

2.3.12. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος είναι διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να προσβάλλει πολλά όργανα ή συστήματα του οργανισμού όπως το ΚΝΣ, το δέρμα, τις αρθρώσεις, τους νεφρούς, την καρδιά, τους πνεύμονες, εξ' ου και ο χαρακτηρισμός της ως συστηματική (Αθανασίου, 2003; Filipon et al, 2018). Για την διάγνωση χρησιμοποιούνται: τα αντιπυρηνικά αντισώματα, τα επίπεδα συμπληρώματος, άλλα αυτοαντισώματα (anti DNA, anti Sm, anti RNP, anti Ro, anti La), βιοχημικές εξετάσεις αίματος, κυτταρικής, νεφρικής λειτουργίας, γενική ουρών, γενική αίματος.

Για την θεραπευτική αντιμετώπισή της χρησιμοποιούνται: α) Τα ανοσοκατασταλτικά, όπως τα κορτικοστεροειδή, η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσφαμίδη, η αζαθειοπρίνη, το μυκοφαινολικό οξύ κ.ά. β) Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως η ασπιρίνη, η ναπροξένη, η δικλοφενάκη, η μελοξικάμη κ.ά. γ) Οι βιολογικοί παράγοντες-μονοκλωνικά αντισώματα, που αναστέλλουν εκλεκτικά κυτταροκίνες που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου και δ) Η πλασμαφαίρεση για την αφαίρεση των παθογόνων αντισωμάτων της νόσου σε συνδυασμό με κυκλοσφαμίδη (Wallace, 1999; Αθανασίου, 2003; Filipon et al, 2018).

Πράγματι, μελέτες (Haradaka, 1998; Wallace, 1999; Filipon et al, 2018) απέδειξαν ότι για σοβαρό ΣΕΛ (παρουσία TTP, εγκεφαλίτιδα, κυψελιδική αιμορραγία και κρυοσφαιριναιμία) η πλασμαφαίρεση σε συνδυασμό με ανοσοκαταστολή (κυκλοσφαμίδης και πρεδνιζόνης) επέφερε βελτίωση στην κλινική εικόνα των ασθενών (για αυτό το λόγο ο σοβαρός ΣΕΛ ταξινομείται κατά ASFA στην κατηγορία II) στις περιπτώσεις αυτές η ανταλλαγή πλάσματος γίνεται ανά ημέρα ή κάθε δεύτερη ημέρα, συνήθως 3-6 επαναλήψεις επαρκούν για την εγκεφαλίτιδα του λύκου και για την κυψελιδική αιμορραγία (Filipon et al, 2018).

2.4. Νοσήματα Κατηγορίας III

Στην κατηγορία III για χρήση της θεραπευτικής πλασμαφαίρεσης ως θεραπείας με αμφίβολα όμως αποτελέσματα, καθόσον δεν υπάρχουν επαρκή ερευνητικά δεδομένα, έχουν ταξινομηθεί τα παρακάτω νοσήματα (ενδεικτικά):

- Σύνδρομο Adamantiadis - Behcet
- Πολλαπλή Σκληρυνση
- Ακραία εκδήλωση θυρεοτοξίκωσης (thyroidstorm).
- Σκληρόδερμα
- Νεφροπάθεια IgA και η Henoch-Schönlein πορφύρα

2.4.1. Σύνδρομο Adamantiadis - Behçet.

«Το σύνδρομο Αδαμαντιάδη - Behçet είναι μία πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος χαρακτηριζόμενη από υποτροπιάζοντα αφθώδη έλκη του στόματος και των γεννητικών οργάνων και ραγοειδίτιδα ή αγγειΐτιδα του αμφιβληστροειδούς, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση» (Κουσκούκης και συν., 1989).

Οι παρούσες θεραπείες για τη νόσο του Adamantiadis – Behçet δεν παρουσιάζουν ικανοποιητικά αποτελέσματα σε πολλές περιπτώσεις. Ο Raizman και συνεργάτες διερεύνησαν τον ρόλο της ανταλλαγής πλάσματος σε τέσσερις ασθενείς με σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια σε ασθενείς με Behçet, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν στις συνήθεις ιατρικές θεραπείες. Η ανταλλαγή πλάσματος προκάλεσε ταχεία μείωση της οφθαλμικής φλεγμονής με βελτιωμένη οπτική οξύτητα σε όλες τις περιπτώσεις. Σε ασθενείς με Behçet και σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια, η ανταλλαγή πλάσματος μπορεί να διακόψει την οξεία φλεγμονώδη δραστηριότητα, αλλά παρ' όλα αυτά δεν μπορούν να αποκλειστούν τυχόν υποτροπές (Raizman και Foster, 1989).

Για πολλούς θεωρήθηκε ότι η νόσος του Adamantiadis – Behçet είναι μια αγγειΐτιδα που προκαλείται από ιούς. Ο Bonnet και συνεργάτες παρουσίασαν μελέτη στην οποία εφαρμόστηκαν εναλλαγές πλάσματος με σκοπό την απομάκρυνση των κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων και την αποκατάσταση της κυτταρικής ανοσίας. Υψηλές δόσεις acyclovir χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ανταλλαγές πλάσματος, καθώς έχει αποδειχθεί ότι ο ιός του απλού έρπητα τύπου 1 μπορεί να εμπλέκεται στη αγγειΐτιδα του Behçet. Για τη μελέτη επιλέχθηκαν επτά ασθενείς με σοβαρές οφθαλμικές εκδηλώσεις της νόσου του Behçet. Οι ανταλλαγές πλάσματος διεξήχθησαν με ρυθμό 3 φορές εβδομαδιαίως για διάρκεια 3 εβδομάδων και στη συνέχεια μία φορά κάθε δύο εβδομάδες για διάρκεια 3 μηνών ακολουθούμενες από 1 ανά μήνα για τη διάρκεια 3 μηνών, (45 mg / ημέρα / kg ασυκλοβίρης χορηγήθηκαν ενδοφλέβια για 21 ημέρες). Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, η συγκριτική ανάλυση των αγγειογραφιών των οφθαλμών πριν και μετά από τη θεραπεία δεν έδειξε καμία μεταβολή των βλαβών του βυθού σε 3 ασθενείς, βελτίωση παρουσιάστηκε μόνο σε 2 ασθενείς και σημαντική επιδείνωση σε 2 ασθενείς. Τα μάλλον αρνητικά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο HSV-1 δεν είναι ο ιός που εμπλέκεται, αν υπάρχει, στη νόσο του Adamantiadis

- Behcet. Από την άλλη πλευρά, στην παρούσα μελέτη, η αποτελεσματικότητα των ανταλλαγών πλάσματος ήταν παροδική (Bonnet et al, 1986).

2.4.2. Πολλαπλή Σκλήρυνση

Πρόκειται για φλεγμονώδη νόσο που χαρακτηρίζεται από εστίες απομυελίνωσης, “ρήξη” του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και διάχυτη διαταραχή της λευκής ουσίας, της μυελίνης (Compston & Coles, 2008). Μοιάζει με την οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα η οποία εμφανίζει φλεγμονή μόνο μια φορά με τη διαφορά ότι στη σκλήρυνση κατά πλάκας εμφανίζονται συνεχόμενα ή κατά διαστήματα φλεγμονές. Οι εξάρσεις της νόσου αντιμετωπίζονται όπως στην περίπτωση της οξείας διάχυτης εγκεφαλομυελίτιδας, που θεωρείται ότι είναι το πρώτο σύμπτωμα της (Kesselring et al, 1990).

Σε μελέτη που παρουσιάστηκε από τον Faissner και τους συνεργάτες , ασθενείς που πάσχουν από Πολλαπλή Σκλήρυνση (MS) αντιμετωπίζονται με υψηλές δόσεις ενδοφλέβιων στεροειδών κατά τη διάρκεια της οξείας υποτροπής. Σε περίπτωση μη απάντησης στα στεροειδή, οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία με πλασμαφαίρεση ή ανοσοθεραπεία. Μέχρι σήμερα τα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και των δύο θεραπευτικών μεθόδων είναι λιγοστά αν και κάποιοι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πλασμαφαίρεση ή ανοσοθεραπεία εμφάνισαν βελτίωση της συμπτωματολογίας τους και της οπτικής οξύτητας (Faissner et al, 2016; Brenton & Banwell, 2016).

2.4.3. Ακραία εκδήλωση θυρεοτοξίκωσης (thyroidstorm)

Η ακραία εκδήλωση θυρεοτοξίκωσης (thyroidstorm) προκαλείται από ακραία αύξηση των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα. Η θυρεοτοξίκωση είναι μια από τις συχνές ενδοκρινικές παθήσεις και αφορά κυρίως γυναίκες μεταξύ 20-40 ετών και σχετίζεται με τη νόσο του Grave's, υπερλειτουργούντες θυρεοειδικούς όζους, τοξική πολυοζώδης βρογχοκήλη, θυρεοειδίτιδα, υπερβολική έκθεση σε ιώδιο, και με την υπερβολική πρόσληψη θυρεοειδικών ορμονών. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, συστολική υπέρταση, τρόμος, εφίδρωση, πυρετός, καρδιακά φυσήματα, ισχυρούς παλμούς, αυξημένα εν τω βάθει τενόντια αντανάκλαστικά, πτώση βλεφάρων, βρογχοκήλη και εξόφθαλμο ενώ η θνησιμότητα αυξάνεται όταν υπάρχει

ίκτηρος. Για την αντιμετώπιση της χρησιμοποιούνται ως θεραπεία εκλογής τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα όπως είναι η προπυλοθειουρακίλη, η καρβιμαζόλη και η μεθιμαζόλη, το ραδιενεργό ιώδιο και για την θεραπεία των επιπλοκών μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών.

Στην περίπτωση ακραίας εκδήλωσης της νόσου κινδυνεύουν ασθενείς που υποβάλλονται σε θυρεοειδεκτομή χωρίς επαρκή προετοιμασία, καθώς και αυτοί που εμφανίζουν λοίμωξη αμέσως μετά την επέμβαση. Ως θεραπεία πρώτης γραμμής χορηγούνται φάρμακα που σταματούν τη σύνθεση, απελευθέρωση και τις περιφερικές δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών όπως η χορήγηση συνδυασμού, μεγάλων δόσεων προπυλοθειουρακίλης (PTU) και μεθιμαζόλης (MMI). Σε περίπτωση που αποτύχουν οι θεραπείες αυτές ακολουθείται η θεραπευτική ανταλλαγή πλάσματος (McGonigle et al, 2017). Η ανταλλαγή πλάσματος μειώνει τα επίπεδα των ορμονών στον ορό, καθώς επίσης και την θυρεοσφαιρίνη, δεσμεύοντας έτσι τις ελεύθερες θυρεοειδικές ορμόνες. Αν και ο βέλτιστος ρόλος αυτής της θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί (McGonigle et al, 2017; Filipon et al, 2018), υπάρχουν ενδείξεις ότι η ανταλλαγή πλάσματος απομακρύνει την T3 και T4 που συνδέονται με την αλβουμίνη, τα αυτοαντισώματα, τις κατεχολαμίνες και τις κυτοκίνες και βελτιώνει την κλινική εικόνα των ασθενών.

Ο McGonigle et al, (2017) αναφέρουν την περίπτωση ενός ασθενή όπου δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία με PTU και ακολούθως με MMI και επίσης δεν ήταν σε θέση να υποβληθεί σε θυρεοειδεκτομή. Ακολουθήθηκε, για τέσσερις μέρες αγωγή με ανταλλαγή πλάσματος (1,0 όγκος πλάσματος αντικαταστάθηκε με 5% αλβουμίνη και 2,0 μονάδες πλάσματος). Κατά τη διάρκεια της αγωγής οι θυρεοειδικές ορμόνες του ασθενούς ομαλοποιήθηκαν και τα συμπτώματα της θυρεοτοξίκωσης υποχώρησαν σε μεγάλο βαθμό, η T3 μειώθηκε από 2,27 σε 0,81 ng / mL (φυσιολογικά 0,8-2,0), η T4 μειώθηκε από 4,8 σε 1,7 ng / mL (0,8-1,8), ο φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός επανήλθε και δεν παρουσιάστηκαν παρενέργειες από τις επαναλαμβανόμενες διαδικασίες της πλασμαφαίρεσης (McGonigle et al, 2017). Η πλασμαφαίρεση είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για τη θυρεοτοξίκωση όταν οι συμβατικές θεραπείες δεν είναι επιτυχείς (Parihar & Hull, 2019). Η καθημερινή αγωγή με ανταλλαγή πλάσματος επαναλαμβάνεται έως ότου επιτευχθεί η κλινική βελτίωση του ασθενούς (Filipon et al, 2018; Parihar & Hull, 2019).

2.4.4. Σκληρόδερμα

Το Σκληρόδερμα είναι ένα χρόνια αυτοάνοσο νόσημα, με δερματική και σπλαχνική προσβολή οργάνων (δάκτυλα χεριών - ποδιών, πνεύμονες, γαστρεντερικός σωλήνας, νεφρά, ήπαρ, κ.λπ.) άγνωστης αιτιολογίας (Wendahl et al, 2019). Οι δύο βασικές μορφές της νόσου είναι το Περιορισμένο Σκληρόδερμα όπου υπάρχει προσβολή μόνο του δέρματος του ασθενούς, κυρίως χεριών και προσώπου και το Συστηματικό Σκληρόδερμα όπου εκτός από το δέρμα προσβάλλονται και εσωτερικά όργανα (νεφροί, οισοφάγος, καρδιά και πνεύμονες) (Ferrelli et al, 2017). Πρώιμο σύμπτωμα της νόσου είναι το φαινόμενο Raynaud (διαταραχή της αιμάτωσης στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών), που προκαλεί δακτυλικά έλκη λόγω της περιορισμένης αιμάτωσης, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές, όπως επιμολύνσεις, γάγγραινα, ακρωτηριασμό. Μεγάλο ποσοστό των ασθενών με σκληρόδερμα, εμφανίζει πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, δυσφαγία, με οπισθοστερνικό καύσος, οισοφαγίτιδα, διαταραχές κινητικότητας λεπτού εντέρου, εκκολπώματα παχέος εντέρου, λόγω προσβολής του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ η προσβολή των νεφρών προκαλεί υπέρταση και ταχέως εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Η διάγνωση του είναι κυρίως κλινική (Masi, 1980).

Ολική αντιμετώπιση του σκληροδέρματος δεν υπάρχει, ενώ οι έως τώρα θεραπευτικές παρεμβάσεις στοχεύουν στα συμπτώματα της νόσου (Wendahl et al, 2019). Η πνευμονική ίνωση αντιμετωπίζεται με ανοσορρυθμιστικά φάρμακα όπως κυκλοφωσφαμίδη και αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με μικρές δόσεις κορτιζόνης και χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, που έχουν μειώσει σημαντικά το ποσοστό θνησιμότητας (λόγω νεφρικής ανεπάρκειας). Για την πνευμονική υπέρταση μπορούν να χορηγηθούν αναστολείς της ενδοθηλίνης που επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου, και για τα δακτυλικά έλκη αγωγή με μποσεντάνη. Κατά τον Filipon et al, (2018) ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η D-πενικιλλαμίνη. Η πλασμαφαίρεση έχει χρησιμοποιηθεί επίσης ως θεραπεία της εν λόγω νόσου, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο Harris et al, (2017) παρουσίασαν την περίπτωση ενός ασθενούς, ο οποίος λάμβανε θεραπεία ανταλλαγής πλάσματος για 22 έτη ως μοναδική συστηματική θεραπεία. Όσο την λάμβανε παρουσίαζε παροδική μείωση της έντασης των συμπτωμάτων κάτι που δικαιολογεί πρόσθετη κλινική έρευνα για την

καταλληλότητα και τη δυνατότητα εφαρμογής της πλασμαφαίρεσης σε συνδυασμό με τον έλεγχο της ροής του αίματος, στην αντιμετώπιση ορισμένων μορφών της νόσου, καθώς ο ακριβής μηχανισμός δράσης της στην βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών είναι ασαφής (Harris et al, 2016).

2.4.5. Νεφροπάθεια IgA

Η IgA νεφροπάθεια (IgA Nephropathy - IgAN) είναι μια ιδιοπαθής, κυρίως, νόσος, που χαρακτηρίζεται από την δυσλειτουργία του συστήματος ανοσοσφαιρινών IgA με κατάληξη την εναπόθεση σφαιρινών IgA στο μεσάγγειο. Επίσης, πιθανές διαταραχές της γαλακτοζυλίωσης ή του πολυμερισμού των IgA ανοσοσφαιρινών οδηγούν σε αυξημένη εναπόθεση ή ανεπαρκή αποβολή τους από τα μεσσαγγειακά κύτταρα. (Κουρή και συν., 2016). Τα τελευταία χρόνια η νόσος έχει συσχετιστεί με ηπατική κίρρωση, εντεροπάθεια οφειλόμενη σε ευαισθησία στη γλουτένη και με κοκκιωμάτωση Wegener.

Για την αντιμετώπιση της νόσου, σε όλους τους ασθενείς (με ή χωρίς εκδηλωμένη υπέρταση), ενδείκνυται η χορήγηση ACE-αναστολέων και σε περίπτωση ευαισθησίας οι AT1- αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και τα κορτικοειδή. Εφόσον υπάρχει κλινικά νεφρωσικό σύνδρομο και ιστολογική εικόνα ελαχίστων αλλοιώσεων (όπως στο σύνδρομο ελαχίστων αλλοιώσεων), συνίσταται η χορήγηση κορτικοστεροειδών. Πρεδνιζόλη 0,5-1mg/kg/d (>από 8 εβδομάδες), (Tumlin et, 2004).

Μια σπάνια κλινική εικόνα της νόσου είναι η οξεία νεφρική βλάβη λόγω σπειραματονεφρίτιδας με μηνοειδείς σχηματισμούς. Υπάρχουν λίγες μελέτες που δείχνουν τις ευεργετικές επιδράσεις της ανταλλαγής πλάσματος σε επιδεινούμενη νόσο, δεδομένου ότι μπορεί να απομακρύνει IgA ανοσοσυμπλέγματα που (Ranganathan και John, 2019). Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν υποστηρίζουν την ανταλλαγή πλάσματος σε IgAN, λόγω των σπάνιων και περιστασιακών κλινικών δεδομένων που υποστηρίζουν τη πλασμαφαίρεση σε αυτές τις περιπτώσεις (Filipov et, 2018).

2.5. Νοσήματα Κατηγορίας IV

Στην κατηγορία IV όπου η χρήση της πλασμαφαίρεσης ως μέθοδος θεραπείας σε νοσήματα και διαταραχές για τα οποία φαίνεται (επί του παρόντος) ότι είναι ανεπαρκής ή επιβλαβής, συμπεριλαμβάνονται τα ακόλουθα (ενδεικτικά):

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Νεφρίτιδα ΣΕΛ
- Απλαστική αναιμία
- Κεραυνοβόλος Ηπατική Ανεπάρκεια
- Ψωρίαση
- Μεμβρανώδης νεφροπάθεια
- Πολυμυοσίτιδα – δερματομυοσίτιδα

2.5.1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) «είναι χρόνια, συμμετρική, πολυαρθρική, αλλά και συστηματική φλεγμονώδης νόσος, που προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα των μικρών αρθρώσεων. Μπορεί να προκαλέσει παραμόρφωση των αρθρώσεων και χρόνια αναπηρία και είναι δυνατόν να συνοδεύεται από εξωαρθρικές εκδηλώσεις (ρευματοειδή οζίδια, αγγειίτιδα) ως αποτέλεσμα της προσβολής διαφόρων ιστών και οργάνων» (Παπαγόρας και Δρόσος, 2008).

Η πλασμαφαίρεση έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και χρησιμοποιείται σε επιλεγμένα περιστατικά στην θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης της βασίζονται: α) στην απομάκρυνση παθογόνων κυκλοφορούντων παραγόντων (αντι-DNA αντισωμάτων, αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης), κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων, διαβιβαστών φλεγμονής και κυτταροκινών, β) στην ενίσχυση της ανοσορύθμισης και τη βελτίωση της λειτουργίας του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος με ταυτόχρονη απομάκρυνση των κυκλοφορούντων συμπλεγμάτων έχοντας ως αποτέλεσμα την βελτίωση της σπληνικής λειτουργίας και γ) στην πιθανή επίδραση στα T-λεμφοκύτταρα λόγω απομάκρυνσης ορισμένων κυκλοφορούντων παραγόντων (Moscovici & Furst, 2003).

Η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε ασθενή με RA το 1962. Η τεχνική που εφαρμόζεται είναι μία τεχνική ανοσοπροσρόφησης σε στήλη σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης A. Η λογική της θεραπείας στηρίζεται στην συγγένεια της σταφυλοκοκκικής πρωτεΐνης A με την ανοσοσφαιρίνη G (IgG) και με τα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα συμπεριλαμβανομένων των ρευματοειδών παραγόντων. Η απομάκρυνση των παραγόντων αυτών διαπιστώθηκε ότι είχε ανοσορυθμιστικό ρόλο για την θεραπεία της. Η μέθοδος έχει εκτιμηθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική για επιλεγμένους ασθενείς με RA, έχει δε το πλεονέκτημα ότι δεν είναι τοξική και δεν προκαλεί ανοσοκαταστολή. Αντενδείξεις θεωρούνται το ιστορικό εμβολικής νόσου, υπερπηκτικότητας, αγγειακής υπερευαισθησίας ή χρήσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Συμπερασματικά, η χρήση της πλασμαφαίρεσης στην θεραπεία της RA έχει θέση μόνο στην περίπτωση ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Moscovici & Furst, 2003).

2.5.2. Νεφρίτιδα ΣΕΛ

Για τη νεφρίτιδα του ΣΕΛ, η πλασμαφαίρεση φέρεται να έχει καλά αποτελέσματα μόνο για τους πρώτους έξι μήνες, ενώ τα αποτελέσματα μελετών με μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών δεν είναι ξεκάθαρα (Αθανασίου, 2003). Σε έρευνα που έκανε ο Φιλίόπουλος (2013) σε τρεις ασθενείς με νεφρίτιδα ΣΕΛ, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία χωρίς στεροειδή με πλασμαφαίρεση, ανοσοσφαιρίνη και rituximab, ο ένας ασθενής δεν ανταποκρίθηκε στην θεραπεία, ενώ η κατάσταση των άλλων δυο σταθεροποιήθηκε. Ο Filipon et al, (2018) αναφέρει ότι η ανταλλαγή πλάσματος δεν επιφέρει θετική ανταπόκριση στους ασθενείς με νεφρίτιδα του λύκου. Για το λόγο αυτό ταξινομείται κατά ASFA στην κατηγορία IV.

2.5.3. Απλαστική αναιμία

Η απλαστική αναιμία είναι μια διαταραχή του αίματος, στην οποία ο μυελός των οστών δεν παράγει αρκετά νέα αιμοσφαίρια (Young et al, 1983). Η κλινική εικόνα μπορεί να παρουσιάζει, αρρυθμίες, διάταση καρδιακών κοιλοτήτων, καρδιακή ανεπάρκεια, λοιμώξεις και αιμορραγία. Η απλαστική αναιμία είναι μία σπάνια, αλλά σοβαρή κατάσταση. Η αιτία της διαταραχής είναι άγνωστη. Ένας

αριθμός από επίκτητες ασθένειες ή άλλους παράγοντες μπορεί να προκαλέσει απλαστική αναιμία, όπως τοξίνες, χημειοθεραπεία, φάρμακα, όπως η χλωραμφαινικόλη, λοιμώδη νοσήματα, όπως ηπατίτιδα, ιός Epstein-Barr, HIV, αυτοάνοσες διαταραχές, καθώς και κληρονομικές αιτίες.

Η θεραπεία της περιλαμβάνει μεταγγίσεις αίματος, μεταμόσχευση κυττάρων του αίματος, βλαστικών κυττάρων του μυελού και φαρμακευτική αγωγή (όπως κυκλοφωσφαμίδη και πρεδνιζόνη). Αυτές οι θεραπείες μπορεί, είτε να αποτρέψουν είτε να περιορίσουν τις επιπλοκές, να ανακουφίσουν τα συμπτώματα και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής. Ο Young et al, (1983) παρουσίασαν 6 ασθενείς με απλαστική αναιμία, όπου χρησιμοποιήθηκε ως αγωγή η κυκλοφωσφαμίδη και η πρεδνιζόνη σε συνδυασμό με πλασμαφαίρεση. Από αυτούς ο ένας παρουσίασε μερική ανάκαμψη, ενώ οι άλλοι πέντε δεν έδειξαν καμιά κλινική ανταπόκριση. Ο Furukawa et al, (2017) παρουσίασαν την περίπτωση ενός νεαρού ασθενούς που εμφάνισε σοβαρή απλαστική αναιμία, προκληθείσα από τον ιό HPV B19, όμως παρόλο που εφαρμόστηκε πλασμαφαίρεση, η κατάσταση του επιδεινώθηκε, εμφανίζοντας παγκυτταροπενία.

2.5.4. Κεραυνοβόλος Ηπατική Ανεπάρκεια

Η κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια αναφέρεται στην *«οξεία εμφάνιση μαζικής νέκρωσης των ηπατοκυττάρων»*, χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο (Kirsh et al, 1995). Η νόσος *«χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή σύνθεση πρωτεϊνών, η οποία αποδεικνύεται από την ελάττωση της λευκωματίνης του ορού και την παράταση του χρόνου προθρομβίνης »* (Παπαβασιλοπούλου, 2015). Χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα και για την αντιμετώπισή της απαιτείται μεταμόσχευση ήπατος. Η πλασμαφαίρεση ως μέθοδος υποκατάστασης της ηπατικής λειτουργίας, δεν έτυχε εκτεταμένης κλινικής εφαρμογής, παρά την προσωρινή βελτίωση, σε ορισμένους βιοχημικούς δείκτες, που είχε η χρήση της (Γερολούκα - Κωστοπαναγιώτου και Σμυρنيώτης, 2000).

Για την αντιμετώπιση ενεργούς αιμορραγίας (λόγω ελαττωμένης παραγωγής προ αιμοστατικών παραγόντων πήξης) συνίσταται η χρήση φρέσκου καταψυγμένου πλάσματος (δόση 15-30 mL/kg) (Αργυρού και Γάφου, 2017; Γερολούκα - Κωστοπαναγιώτου και Σμυρنيώτης, 2000), ενώ η χορήγηση φρέσκου καταψυγμένου

πλάσματος, πριν από τη μεταμόσχευση ήπατος, δεν είναι κλινικά τεκμηριωμένη (Αργυρού και Γάφου, 2017).

2.5.5. Ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι χρόνια αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει το δέρμα, συνοδεύεται από συστηματική φλεγμονή και χαρακτηρίζεται από επιδερμική υπερπλασία και δερματική φλεγμονή (Harden et al, 2015). Η ήπια και η μέτρια ψωρίαση μπορεί να αντιμετωπισθεί με τοπικές θεραπείες (σαλικυλικό οξύ, ευσερίνη, ανθραλίνη), τοπικά κορτικοστεροειδή, λήψη βιταμίνης D και ως συστηματική θεραπεία με μεθοτρεξάτη η οποία είναι αποτελεσματική ταυτόχρονα όμως και ηπατοξική (Πάσχου και συν., 2019). Για τη χρήση της πλασμαφαίρεσης στη θεραπεία της ψωρίασης ο Filipon et al (2018) αναφέρει ότι δεν ενδείκνυται.

2.5.6. Μεμβρανώδης νεφροπάθεια.

Η Μεμβρανώδης νεφροπάθεια (MN) είναι μια σπειραματική νόσος. Τα συμπτώματα που προκαλεί είναι γνωστά και ως νεφρωσικό σύνδρομο (οίδημα στα πόδια και στους αστραγάλους, αύξηση βάρους, κούραση, μειωμένη όρεξη, αφρώδη ούρα, αυξημένα επίπεδα λίπους στο αίμα, πρωτεϊνουρία, μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης). Είναι, είτε ιδιοπαθής, είτε δευτεροπαθής (νεοπλασία, ΣΕΛ, ιογενείς ασθένειες) (Bomback και Fervenza, 2018). Στην ιδιοπαθή MN, αυτοαντισώματα στρέφονται έναντι του υποδοχέα της φωσφολιπάσης A2 τύπου M και ενδεχομένως αυτά εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου (Filipon et al, 2018). Η θεραπεία της MN βασίζεται στη χορήγηση κορτικοειδών και κυτταροτοξικών φαρμάκων ή κυκλοσπορίνης (cyclosporine-A, CsA). Οι τρέχουσες οδηγίες δεν προτείνουν τη χρήση ανταλλαγής πλάσματος, αν και υπάρχουν σήμερα αναφορές για επιτυχή θεραπεία της MN με πλασμαφαίρεση και rituximab / IVIG (Filipon et al, 2018, Bomback και Fervenza, 2018, Müller - Deile et al, 2015).

2.5.7. Πολυμυοσίτιδα – δερματομυοσίτιδα

Η Πολυμυοσίτιδα –Δερματομυοσίτιδα είναι ένα φλεγμονώδες νόσημα. Αιτία είναι ότι τα κύτταρα του αμυντικού συστήματος επιτίθενται κατά του δέρματος και των μυών (αυτοάνοσα). Μπορεί να πάσχουν μόνο οι μύες (Πολυμυοσίτιδα) ή οι μύες

και το δέρμα (Δερματομυοσίτιδα). Τα κυριότερα συμπτώματα είναι εξανθήματα γύρω από τα βλέφαρα και αδυναμία των μυών που βρίσκονται κοντά στον κορμό, όπως οι μύες του βραχίονα και του μηρού. Έτσι, οι πάσχοντες δηλώνουν αδυναμία να σηκωθούν από την καρέκλα, να ανέβουν τη σκάλα, να σηκώσουν διάφορα αντικείμενα κ.α.. Σε σοβαρές μορφές μπορεί να χρειασθεί μηχανική υποβοήθηση της αναπνοής των ασθενών ή παρεντερική χορήγηση τροφής λόγω αδυναμίας κατάποσης. Μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής (όπως ΣΕΛ, αγγειίτιδες, ή να αποτελεί το πρώτο στάδιο εμφάνισης όγκου) (Αυγερινού και συν., 2009). Για την αντιμετώπισή της χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή από μόνα τους ή συνδυαστικά με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη, με ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Για την αποφυγή μυϊκής ατροφίας χρειάζονται φυσιοθεραπείες. Ως εναλλακτικές θεραπείες έχουν χρησιμοποιηθεί μεγάλες δόσεις ανοσοσφαιρινών, που χορηγούνται μηνιαία κατά ώσεις και που είναι πολύ αποτελεσματικές.

Έχουν χρησιμοποιηθεί αζαθειοπρίνη (σε δόση 2-3mg/ημέρα) σε περίπτωση που αντενδείκνυται η μεθοτρεξάτη, ή κυκλοσπορίνη, πλασμαφαίρεση – λευκαφαίρεση (Αυγερινού και συν., 2009). Η θεραπεία της πλασμαφαίρεσης δεν είναι ανώτερη από τη συντηρητική θεραπεία, επομένως, δεν συνιστάται η χρήση της στην κλινική πρακτική (Filipov et al, 2018).

Κεφάλαιο 3.

3.1 Αντενδείξεις πλασμαφαίρεσης

Σύμφωνα με τη Madore (2002), η πλασμαφαίρεση αντενδείκνυται στις περιπτώσεις που οι ασθενείς:

- δεν μπορούν να ανεχθούν την τοποθέτηση κεντρικής γραμμής,
- είναι σηπτικοί ή είναι αιμοδυναμικά ασταθείς – Παρ' όλο που η πλασμαφαίρεση μπορεί να απομακρύνει διάφορους παράγοντες από το αίμα και έτσι, θεωρητικά, φαίνεται να είναι ενδεχομένως χρήσιμη στη θεραπεία της σηψαιμίας, οι σηπτικοί ασθενείς είναι αιμοδυναμικά ασταθείς και παρουσιάζουν διαταραχές πήξεως, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η επικινδυνότητα για επιπλοκές από την χρήση

καθετήρων και την σύνδεση τους με ένα μηχανικό κύκλωμα. Διάφορες έρευνες, προσπαθούν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης στη σήψη, αλλά προς το παρόν δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι τα κλινικά οφέλη από τη χρήση πλασμαφαίρεσης σε αυτή την ομάδα ασθενών υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με τη χρήση της,

- έχουν αλλεργίες σε φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα ή λευκωματίνη,
- έχουν αλλεργία στην ηπαρίνη και δεν πρέπει να λαμβάνουν ηπαρίνη ως αντιπηκτικό κατά τη διάρκεια της πλασμαφαίρεσης,
- έχουν υπαβεσταιμία διατρέχοντας κίνδυνο επιδείνωσης της πάθησής τους, επειδή τα κιτρικά που χρησιμοποιούνται συνήθως για την πρόληψη της πήξης μπορούν να επιδεινώσουν την υπασβεσταιμία,
- λαμβάνουν αναστολείς της αγγειοτενσίνης (ACE). Συνίσταται στους ασθενείς αυτούς να σταματήσουν να λαμβάνουν το φάρμακο για τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την έναρξη της θεραπείας.

3.2 Επιπλοκές πλασμαφαίρεσης

Αν και πλασμαφαίρεση είναι πολύ χρήσιμη σε ορισμένες ιατρικές παθήσεις, όπως σε κάθε άλλη θεραπεία, και στην συγκεκριμένη περίπτωση υπάρχουν πιθανοί κίνδυνοι και επιπλοκές. Το ποσοστό θανάτου, στις περιπτώσεις αυτές ανέρχεται στο 0,05% και οι επιπλοκές φτάνουν το 9.7% (Mokrzycki & Kaplan, 1994). Για παράδειγμα η εισαγωγή ενός μάλλον μεγάλου ενδοφλέβιου καθετήρα μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία και, εάν ο καθετήρας μείνει για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να μολυνθεί (Mokrzycki & Kaplan, 1994).

Εκτός από την τοποθέτηση του καθετήρα, η ίδια η διαδικασία έχει επιπλοκές. Όταν το αίμα του ασθενούς διέρχεται μέσα από το μηχάνημα της πλασμαφαίρεσης, υπάρχει κίνδυνος δημιουργίας θρόμβων (Madore, 2002). Για να μειωθεί αυτή η τάση βάσει συγκεκριμένων πρωτόκολλων, γίνεται ταυτόχρονη έγχυση κιτρικού νατρίου ενώ το αίμα περνά μέσα από το κύκλωμα. Το κιτρικό συνδέεται με το ασβέστιο στο αίμα (το ασβέστιο είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος και την δημιουργία θρόμβου) με αποτέλεσμα την μείωση της πήξεως του αίματος. Ωστόσο, η χρήση του μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικά για τη ζωή χαμηλά επίπεδα ασβεστίου. Για να

αποφευχθεί αυτή η επιπλοκή, το ασβέστιο εγχέεται ενδοφλεβίως και επιπλέον, μπορούν επίσης να δοθούν συμπληρώματα ασβεστίου από το στόμα (Mokrzycki & Balogun, 2011). Οι περισσότεροι όμως ασθενείς κάνουν πλασμαφαίρεση με ηπαρίνη, ενώ είναι εφικτή και η πλασμαφαίρεση χωρίς αντιπηκτικά (ξέπλυμα της μεμβράνης ανά τακτά χρονικά διαστήματα).

Οι πιο συχνές επιπλοκές είναι η υποογκαιμία, υπασβεσταιμία και οι αλλεργικές αντιδράσεις. Τα συμπτώματα υπασβεσταιμίας ή υπομαγνησιμίας κατά τη διάρκεια και μετά τη διαδικασία που μπορούν να παρουσιάσουν οι ασθενείς μπορούν να διορθωθούν με την χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου και μαγνησίου αντίστοιχα. Προφυλακτική χορήγηση ασβεστίου μειώνει την εμφάνιση υπασβεσταιμίας από 9.1% σε 1% και η χρήση μηχανήματος συνεχόμενης ροής μειώνει κατά πολύ την πιθανότητα υποογκαιμίας. Όταν ως υγρό αντικατάστασης χορηγείται πλάσμα οι επιπλοκές είναι πολύ πιο συχνές (20%) συγκριτικά με τις θεραπείες όπου χορηγείται λευκωματίνη (1.4%) (Mokrzycki & Kaplan, 1994; Mokrzycki & Balogun, 2011).

Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν: Αιμορραγία ή αιμάτωμα από την τοποθέτηση του καθετήρα, υπόταση, δυνητική έκθεση σε προϊόντα αίματος, με κίνδυνο αλλεργικών αντιδράσεων ή αυξημένο κίνδυνο μεταδιδόμενων ασθενειών και καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς (Madore, 2002).

3.3 Πρόληψη επιπλοκών πλασμαφαίρεσης

Για την πρόληψη τυχόν επιπλοκών είναι απαραίτητο τόσο το νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό, όσο και ο εξοπλισμός και τα φάρμακα, να είναι άμεσα διαθέσιμα, προκειμένου να αντιμετωπισθεί μια εν δυνάμει επιπλοκή εν τη γένεσή της (Apter & Kaplan, 1992; Madore, 2002). Επιπλέον, συνίσταται:

- αποστειρωμένη τεχνική, για να μειωθεί η πιθανότητα μόλυνσης (Apter & Kaplan, 1992),
- εάν ο ασθενής πρόκειται να λάβει οποιοδήποτε προϊόν αίματος, ιδίως εάν υπάρχει ιστορικό προηγούμενης αντίδρασης στα προϊόντα αίματος, χορηγείται προκαταβολικά φαρμακευτική αγωγή με ακεταμινοφαίνη, διφαινυδραμίνη, και υδροκορτιζόνη (Apter & Kaplan, 1992),

- θέρμανση των ασθενών, διότι παρουσιάζουν, συνήθως, υποθερμία κατά τη διαδικασία,
- σε περίπτωση εμφάνισης υπότασης (λόγω μετατοπίσεως των υγρών του σώματος) πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπότασης είναι εκείνοι που έχουν ιστορικό λήψης αναστολέων του ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE). (Gkogkolou et al, 2017). Ο μηχανισμός αυτός σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα βραδυκινίνης που προκαλούνται από τη χρήση αναστολέων MEA. Αυτή η συσσώρευση κινινών οδηγεί σε υπόταση, έξαψη και γαστρεντερικά συμπτώματα. Συνεπώς, οι ασθενείς συνιστάται να διακόπτουν όλους τους αναστολείς του ACE, τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την έναρξη της πλασμαφαίρεσης,
- μετά από πλασμαφαίρεση (ειδικά εάν η αλβουμίνη χρησιμοποιείται ως προϊόν αντικατάστασης), οι ασθενείς μπορούν να γίνουν θρομβοκυτταροπενικοί, και στην περίπτωση αυτή πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία αιμορραγίας (Mokrzycki & Balogun, 2011).

Κεφάλαιο 4.

4.1 Φαρμακοθεραπεία

Για την μείωση της νοσηρότητας και την πρόληψη των επιπλοκών κατά την πλασμαφαίρεση χρησιμοποιούνται φαρμακευτικές ουσίες όπως (Madore, 2002; Mokrzycki & Balogun, 2011;):

Αντιπηκτικά. Χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία θρομβοεμβολικών διαταραχών.

Ηπαρίνη. Η ηπαρίνη αυξάνει τη δραστηριότητα της αντιθρομβίνης III και εμποδίζει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Είναι σε θέση να αναστείλει περαιτέρω θρομβογένεση και αποτρέπει τον επανασχηματισμό του θρόμβου μετά από ινωδόλυση.

Αντισταμινικά. Δρουν ως ανταγωνιστές της ισταμίνης στον υποδοχέα-H1. Η διφαινυδραμίνη είναι αντισταμινικό φάρμακο πρώτης γενιάς με αντιχολινεργικά αποτελέσματα που δεσμεύεται στους υποδοχείς H1 στο ΚΝΣ και του σώματος. Δρα

ανταγωνιστικά στην ισταμίνη για τη δέσμευση στους υποδοχείς H1. Χρησιμοποιείται για τη συμπτωματική ανακούφιση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από την απελευθέρωση ισταμίνης σε αλλεργικές αντιδράσεις και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που εμφανίζουν αντιδράσεις σχετιζόμενες με μετάγγιση, ιδίως με FFP μετάγγιση.

Τα κορτικοστεροειδή. Έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και προκαλούν βαθιές και ποικίλες μεταβολικές επιδράσεις. Επιπλέον, αυτοί οι παράγοντες τροποποιούν την ανοσολογική απάντηση του σώματος σε διάφορα ερεθίσματα. Η υδροκορτιζόνη μειώνει τη φλεγμονή με την καταστολή της μετανάστευσης πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων (PMNs) και την αναστροφή της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας.

Beta1/Beta2 αδρενεργικοί αγωνιστές. Οι αδρενεργικοί αγωνιστές προκαλούν αγγειοσυστολή, μειώνουν την αγγειακή διαπερατότητα και τη βρογχοδιαστολή. Είναι ζωτικής σημασίας για τη θεραπεία οξέος οιδήματος που σχετίζεται με αλλεργικές αντιδράσεις και οι οποίες επηρεάζουν τους ανώτερους αεραγωγούς. Η επινεφρίνη χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις λαρυγγικού οιδήματος. Έχει δράση α-αγωνιστή και προκαλεί αυξημένη περιφερική αγγειακή αντίσταση και μειωμένη αγγειακή διαπερατότητα.

Αναλγητικά. Ο έλεγχος του πόνου είναι απαραίτητος για την ποιοτική φροντίδα των ασθενών. Τα αναλγητικά έχουν καταπραϋντικές ιδιότητες και ρυθμίζουν επίσης την θερμοκρασία του σώματος. Η Ακεταμινοφαίνη μειώνει τον πυρετό δρώντας στα κέντρα που ρυθμίζουν τη θερμότητα προκαλώντας αγγειοδιαστολή και εφίδρωση.

Άλατα ασβεστίου (ανθρακικό και κιτρικό ασβέστιο). Το ασβέστιο είναι απαραίτητο για την πήξη του αίματος.

Το χλωριούχο ασβέστιο. Μετριάζει τις νευρικές και μυϊκές επιπλοκές ρυθμίζοντας το όριο διέγερσης του δυναμικού δράσης. Αυτή η μορφή ασβεστίου προτιμάται κυρίως για ασθενείς που έχουν υποστεί καρδιακή ανακοπή.

Συμπληρώματα ηλεκτρολυτών. Τα επίπεδα καλίου στον ορό μπορεί να μειωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ως εκ τούτου, μπορεί να χρειαστούν συμπληρώματα καλίου όπως χλωριούχο κάλιο. Το κάλιο είναι απαραίτητο για τη μετάδοση των νευρικών ερεθισμάτων, για την συστολή του καρδιακού μυός, για την

διατήρηση της ενδοκυτταρικής λειτουργίας, την διατήρηση των σκελετικών και λείων μυών καθώς και την διατήρηση της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας.

Ισοτονικά Κρυσταλλοειδή. Το ισοτονικό χλωριούχο νάτριο (φυσιολογικός ορός N/S) είναι ένα πρότυπο κρυσταλλοειδές ενδοφλέβιο (IV) υγρό που χρησιμοποιείται για την άμεση αποκατάσταση του αρχικού όγκου. Περίπου το 30% του χορηγούμενου ισοτονικού υγρού παραμένει ενδοαγγειακά. Συνεπώς, μπορεί να απαιτηθούν μεγάλες ποσότητες για να διατηρηθεί ο επαρκής όγκος.

Άλατα μαγνησίου. Το μαγνήσιο μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα σε μορφή οξειδίου ή γλυκονικού μαγνησίου είτε παρεντερικά ως θειικό άλας. Το οξύδιο του χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ανεπάρκειας μαγνησίου από υποσιτισμό ή καταστροφής μαγνησίου από αλκοολισμό ή φάρμακα που το καταστρέφουν (Krishnan & Coulthard, 2007).

Κεφάλαιο 5.

5.1 Συμπεράσματα

Από την έως τώρα μελέτη της βιβλιογραφίας, πολλές παθολογικές καταστάσεις οφείλονται στην παρουσία βλαβερών αντισωμάτων που μπορεί να υπάρχουν στο πλάσμα του ασθενούς. Για την αντιμετώπιση αυτών στη σύγχρονη ιατρική επιστήμη, προστίθεται και η θεραπεία της πλασμαφαίρεσης, η οποία αποτελεί μια σημαντική, ασφαλή θεραπευτική επιλογή.

Ως τεχνική, η πλασμαφαίρεση ξεκίνησε στα μέσα του 20^{ου} αιώνα και συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια 2^{ου} παγκοσμίου πολέμου για την κάλυψη αναγκών σε πλάσμα ενώ ως θεραπευτική μέθοδος ξεκίνησε να χρησιμοποιείται επίσημα το 1970. Η χρησιμότητα της από τότε έως και σήμερα καθώς και οι τεχνικές εφαρμογής της συνεχώς αναθεωρούνται δεδομένου ότι αποτελεί μια θεραπευτική μέθοδος που συνεχώς εξελίσσεται, επιτρέποντας στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, καθώς και στους φορείς του τομέα της Υγείας να παρέχουν βέλτιστες υπηρεσίες

αποκατάστασης της κλινικής εικόνας των ασθενών σε παθολογικές διαταραχές που καλύπτουν όλο το φάσμα της ανθρώπινης υπόστασης.

Για την εφαρμογή αυτής απαιτείται η ύπαρξη ειδικού εξοπλισμού όπως φυγόκεντρος ή χρήση ημιδιαπερατών μεμβρανών με την ανάλογη συσκευή, εξειδικευμένο προσωπικό και το σχετικό – κατά περίπτωση – θεραπευτικό πρωτόκολλο.

Η συνεισφορά της πλασμαφαίρεσης, στην ταχεία απομάκρυνση τοξικών ουσιών και παθογόνων ανοσοσυμπλεγμάτων από το πλάσμα του ασθενούς, οδήγησε οργανισμούς με διεθνή αναγνώριση να την εντάξουν στη θεραπεία νευρολογικών, αιματολογικών, ρευματολογικών και άλλων παθήσεων τόσο ως θεραπεία πρώτης γραμμής όσο και σε συνδυασμό με άλλες φαρμακευτικές μεθόδους. Η αξία της ως θεραπεία πρώτης γραμμής έχει επανειλημμένως κλινικώς αποδεχθεί σε νοσήματα όπως TTP, Goodpasture, Guillain-Barre, aHUS, Gravis, Wilson, σύνδρομο Υπεργλοιότητας, αναστολείς παραγόντων πήξης κα. Ως συνδυαστική θεραπεία σε νοσήματα όπως: HELLP, APS, Κρυοσφαιριναιμία, Ανοσοπενικές αγγειίτιδες κα., ενώ ως θεραπεία, τα αποτελέσματα της οποίας χρήζουν περαιτέρω κλινικής έρευνας και μελέτης σε νοσήματα όπως Σκληρόδερμα, νεφροπάθεια IgA, νεφρίτιδα ΣΕΛ, ρευματοειδής αρθρίτιδα κ.α.

Τα αποτελέσματα δημοσιευμένων μελετών είναι ενθαρρυντικά και αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της πλασμαφαίρεσης εκεί όπου οι ήδη εφαρμοσμένες θεραπείες πρώτης γραμμής είναι μη αποτελεσματικές. Ωστόσο, θα πρέπει να αποσαφηνιστεί πλήρως ο ρόλος της, τόσο για τις περιπτώσεις εκείνες που η πλασμαφαίρεση παρέχει την ευκαιρία για γρήγορη ανάκαμψη, όσο και για εκείνες που η πλασμαφαίρεση δεν αποτελεί θεραπεία εκλογής, αλλά θα μπορούσε μελλοντικά να είναι μία υποστηρικτική θεραπεία με ωφέλημα αποτελέσματα. Για το σκοπό αυτό απαιτούνται επιπλέον κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο όγκο δειγμάτων, αναγκαίες για τον καθορισμό των κριτηρίων που αφορούν: την έναρξη αλλά και την διάρκεια της πλασμαφαίρεσης, την ανάγκη συνδυασμού της πλασμαφαίρεσης με άλλες θεραπευτικές μεθόδους, τις βέλτιστες παραμέτρους της διαδικασίας και ελαχιστοποίησης των επιπλοκών της.

Σημαντική προϋπόθεση όπως και με οποιαδήποτε θεραπεία, αποτελεί η εμπειρία και η γνώση της μεθόδου. Η λήψη αποφάσεων η οποία θα πρέπει να

εξατομικεύεται βάσει της κλινικής εικόνας και το ιστορικό του ασθενούς, το είδος και το στάδιο του νοσήματος από το οποίο πάσχει, το προσδόκιμο επιβίωσης του, την μη αποτελεσματική προγενέστερη φαρμακευτική ή επεμβατική θεραπεία, την ύπαρξη κατάλληλου εξοπλισμού εφαρμογής της καθώς και από παράγοντες όπως κόστος εφαρμογής της και ο βαθμός της βραχυπρόθεσμης ή μακροπρόθεσμης ωφέλειας αυτής στην υγεία του ασθενούς. Παράλληλα πρέπει να συνυπολογίζονται και οι εν δυνάμει επιπλοκές της μεθόδου (επί παραδείγματι διαταραχές στην πήξη του αίματος). Αν και το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιπλοκές είναι μικρό ωστόσο αυτό μπορεί να ελαχιστοποιηθεί από την εμπειρία, τις γνώσεις και τις δεξιότητες του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού που έχει επιφορτιστεί με την εφαρμογή της μεθόδου αυτής.

Στην πλασμαφαίρεση αντικαθίσταται το παθολόγο πλάσμα από υγιές προερχόμενο από δότες. Αυτό συνεπάγεται ότι θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο και συμβατό πλάσμα στους φορείς που λαμβάνει χώρα η θεραπεία.

Οι ήδη υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες από διεθνώς αναγνωρισμένους φορείς για τη χρήση της πλασμαφαίρεσης σε κατηγορίες νοσημάτων δεν αποτελούν κανόνα χρήσης της αποκλειστικά ως ενδείξεις κατηγορίας I, II, III, και IV. Λόγω του ότι τα δεδομένα αλλάζουν συνεχώς, νέα φάρμακα προστίθενται στη θεραπευτική φαρέτρα των ιατρών και των νοσοκομειακών ιδρυμάτων, νέα μηχανήματα κατασκευάζονται φιλικά και μη επεμβατικά προς τον ασθενή, απαιτούνται επιπλέον κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο όγκο δειγμάτων, αναγκαίες για τον καθορισμό των κριτηρίων που αφορούν: την έναρξη αλλά και την διάρκεια της πλασμαφαίρεσης, την ανάγκη συνδυασμού της πλασμαφαίρεσης με άλλες θεραπευτικές μεθόδους και τις βέλτιστες παραμέτρους της διαδικασίας και ελαχιστοποίησης των επιπλοκών της.

Εν κατακλείδι, η θεραπευτική πλασμαφαίρεση καθώς και οι εκλεκτικές τεχνικές θεραπευτικής αφαίρεσης αποτελούν θεραπευτικές μεθόδους με πολλές εφαρμογές και με ενδείξεις που συνεχώς αναθεωρούνται. Η θεραπευτική πλασμαφαίρεση αποτελεί μια σημαντική, σύγχρονη και ασφαλής θεραπευτική επιλογή τόσο ως θεραπεία πρώτης γραμμής, όσο και σε συνδυασμό με τη χρήση επικουρικών θεραπειών, για την αντιμετώπιση αρκετών νοσολογικών καταστάσεων, τόσο των ενηλίκων όσο και των παιδιών.

Βιβλιογραφία

Ελληνική

- Αθανασίου, Π., (2003). Η πλασμαφαίρεση στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο. *Ασκληπειακά Χρονικά*. 3(2), p.76-79.
- Αθανασίου, Π., Κωστόγλου-Αθανασίου, Ι., (2003). Η πλασμαφαίρεση στις Αγγειίτιδες. *Ασκληπειακά Χρονικά*. 3(4), p.140-144.
- Αργυρού, Α., Γάφου, Α., (2017). Η μετάγγιση αίματος και παραγώγων του στην καθημερινή κλινική πρακτική. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 34(4). p.524-532.
- Αυγερινού, Γ., Νασιοπούλου, Α., Παπαφραγκάκη, Δ., Κανελλέας, Α., Κατσάμπας, Α., Σταυρόπουλος, Π.Γ., (2010). Αυτοάνοσες πομφολυγώδεις δερματοπάθειες της ομάδας πέμφιγας. Εργαστηριακή διάγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση. *Ελληνική Επιθεώρηση για Δερματολογικά και Αφροδισιακά νοσήματα*. 21(2), p.103-108.
- Αυγερινού, Γ., Βαβούλη, Χ., Τσιούφη, Α., Κατσάμπας, Α., Σταυρόπουλος, Π.Γ., (2010). Εγκυμοσύνη και αυτοάνοσες δερματοπάθειες Μέρος Β: Σκληροδερμία – Δερματοπάθεια/ Πολυμουοσίτιδα, Πέμφιγα. *Ελληνική Επιθεώρηση για Δερματολογικά και Αφροδισιακά νοσήματα*. 21(2), p.117-120.
- Αυγερινού, Γ., Σταυρόπουλος, Π.Γ., Μερμίκη, ΕΙ., Κατσάμπας, ΑΔ., (2009). Δερματομυοσίτιδα – Νεότερη θεώρηση. *Ελληνική Επιθεώρηση για Δερματολογικά και Αφροδισιακά νοσήματα*. 20(4), p.251-260.
- Γερολουκά-Κωστοπαναγιώτου, Γ., Σμυρνιώτης, Β., (2000). Εντατική θεραπεία και κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια: Σύγχρονες μέθοδοι υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 17(3). p.285-292.
- Δημητρίου, Α., Ρέντζος, Μ., Ζούβελου, Β., Ευδοκιμίδης, Ι., (2012), Σύγχρονη θεραπεία χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυριζονευρίτιδας (CIDP). *Περιοδικό Νευρολόγιο, Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας*. 21(3), p.24-32.
- Εθνικό Κέντρο Δηλητηριάσεων, (2020). «http://0317.syzefxis.gov.gr/?page_id=75»
- Θανασάς, Ι., Κοσκοσάς, Ο., Παπακωνσταντίνου, Ε., Τριανταφυλλίδου, Ε., Ζούμπος, Ι., Ζαφειροπούλου, Α., Τσακαλίδης, Χ., Νικολαΐδης, Ν., (2007). Σύνδρομο HELLP στο τρίτο μήνα της κύησης. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*. 19(4), p.417-421.
- Θωμάς, Κ., Τσαλαπάκη, Χ., Κουτσιάνας, Χ., Βσιλόπουλος, Δ., (2015). Θεραπεία συστηματικών αγγειίτιδων βασισμένη σε ενδείξεις. *Mediterranean Journal of Rheumatology*. 26(2), p.18-42.
- Καλεβρόσογλου, Ι., (2012) Πλασμαφαίρεση – Πλασμαθεραπεία, 18^ο συνέδριο με θέμα «Ανοσολογικά προβλήματα στη νεφρολογία», Γρεβενά 2-4 Μαρτίου 2012, Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας και Υπέρτασης (Ε.ΚΟ.Ν.Υ).
- Καλομοίρη, Μ., Σαγξαρίδου, Α., Κωνσταντινίδου, Α., Σιάρκου, Χ., Σεμερτζίδου, Μ., Μπαμίχας, Γ. (2019) Πλασμαφαίρεση – Πλασμαθεραπεία, 12^ο Επιστημονικό & Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο, Ρόδος 8-11 Μαΐου 2019, Ένωση Νοσηλευτών Ελλάδος (Ε.Ν.Ε.).

- Κολοβού, Γ., (2012). Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία, Σιτοστερολαιμία. *Εκδόσεις INFOHEALTH*.
- Κουλουρίδης, Ε., Κουλουρίδης, Ι., (2014). Ανοσοπενικές αγγειίτιδες: Κατάταξη και θεραπευτική αντιμετώπιση. *Ελληνική Νεφρολογία*, 26(2), p.79-90.
- Κουρή, ΝΜ., Στάγκου, Μ., Βυζαντιάδης, ΤΑ., Παπαγιάννη, Α., Ευστρατιάδης, Γ., (2016). Ελλιπώς γαλακτοζυλιωμένη IgA1 ανοσοσφαιρίνη: το κλειδί στην παθογένεια της IgA νεφροπάθειας; *Ελληνική Νεφρολογία*. 28(2), p.97-106.
- Κουσκούκης, Κ., Αρβανίτης, Α., Παπαδοπούλου-Παλαιολόγου, Π., (1989). Σύνδρομο ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ – ΒΕΗCΕΤ., *ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ*, 1(2), p.132-134.
- Κωστελίδου, Κ., Ψαρίδη-Λιναρδάκη, Α., Τράκας, Ν., Μαμαλάκη, Α., Τζάρτος, ΣΙ., (2004). Ανασυνδυασμένα πολυπεπτίδια του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης στην ανάπτυξη αντιγονο-ειδικής θεραπείας της βαριάς μυασθένειας με ανοσοπροσρόφηση των αντι-υποδοχέα αντισωμάτων των μυασθενικών ασθενών. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 21(6), p.546-555.
- Λιονάκη, Σ., Μπολέτης, ΙΝ., (2017). Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με αυτοαντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφύλων (ANCA) με νεφρική προσβολή. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 34(2), p.207-220.
- Μελέτης, Γ.Χ., Κωνσταντόπουλος, Κ., (2009). Αιματολογικές διαταραχές που προκαλούνται από φάρμακα Γ. Διαταραχές της αιμοπεταλιακής σειράς και του μηχανισμού πήξης. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 27(5), p.731-741.
- Ουζούνη, Χ., Νακάκης, Κ., Κορνάρου, Ε., (2012). Δηλητηρίαση από μανιτάρια – Θεραπευτική αντιμετώπιση. *39^ο Πανελλήνιο Συνέδριο του ΕΣΝΕ*, 15-18 Μαΐου, Βόλος.
- Παπαβασιλοπούλου, Θ., (2015). Κεραυνοβόλος Ηπατική Ανεπάρκεια. Βασικές αρχές εντατικής θεραπείας. *Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών*, Αθήνα.
- Παπαγόρας, Χ., Δρόσος, Α., (2008). Ρευματοειδής αρθρίτιδα στην Ελλάδα, *20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας*. 26-29 Νοεμβρίου, Hilton Hotel, Αθήνα.
- Πάσχου, Σ., Αρμεντζοΐου, Κ., Μπαντής, Χ., Τσαντεκίδου, Ε., Φραγκίδης, Σ., Σπανός, Γ., Παπαθανασίου, Μ., Γιαννακοπούλου, Α., Αναγνωστόπουλος, Α., Μπαμίχας, Γ., (2019). Οξεία νεφρική βλάβη οφειλόμενη σε τοξικότητα από μεθοτρεξάτη. Αντιμετώπιση με on-line αιμοδιαδιήθηση. Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. *Ελληνική Νεφρολογία*. 31(1), p. 45-52
- Σακκάς, Α., Κατσαρή, Χ., (2010). Θεραπεία ANCA Αγγειίτιδας. *Ελληνική Ρευματολογία*. 21(4), p.239-243.
- Τεκτονίδου, Μ., (2016). Δημιουργία Ελληνικού Πολυκεντρικού Προοπτικού Αρχείου Ασθενών με Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο. *Mediterranean Journal of Rheumatology*. 27(2).
- Φιλιόπουλος, Β., (2013). Θεραπευτικά σχήματα χωρίς στεροειδή στη νεφρίτιδα του λύκου. Εμπειρία ενός κέντρου και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. *Ελληνική Νεφρολογία*. 25(1), p.21-33.

Ξενόγλωση

Alamantine, E., Maillard, N., (2019) Therapeutic plasma exchange in nephrology, where it applies? *Transfusion and Apheresis Science*. 58(3), p. 262-265.

American Academy of Neurology – AAN (1996) Assessment of plasmapheresis. *Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology*, 47, p.840-843.

Apter, J., Kaplan, A. (1992). An approach to immunologic reactions associated with plasma exchange. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 90(1), p. 119-124.

Arslan, Ö., Arat, M., Göktürk, S., Ayyıldız, E., İlhan, O., (2003), Therapeutic Plasma Exchange and the Clinical Applications. *Turkish Journal of Hematology*, 20(1), p.7-17.

Asfaha, S., Almansori, M., Qarni, U., Gutfreund, K. (2007). Plasmapheresis for hemolytic crisis and impending acute liver failure in Wilson Disease. *Journal of Clinical Apheresis*, 22(5), p.295-298.

Aubuchon, J.P., Birkmeyer, J.D., Busch, M.P., (1997) Safety of the blood supply in the US: Opportunities and Controversies. *Annals of Internal Medicine Journal*. 127(10), p. 909-9.

Avila-Funes, JA., Mariona-Montero, VA., Melano-Carranza, E., (2002), Guillain-Barre syndrome: etiology and pathogenesis, *Revista de investigation clinica*, 54(4), p. 357-363.

Bomback, AS., Fervenza, FC., (2018). Membranous Nephropathy: Approach to Treatment. *American Journal of Nephrology*. 47(1), p. 30-42

Brauer, D., Edelman, B., Rapoport, A., Hess, J., Akpek, G, (2012). Plasma exchange and rituximab treatment for lenalidomide associated cold agglutinin disease. *The Journal of AAB Transfusion*. 52(11), p.2432-2435.

Bonnet, M., Ouzan, D., Trepo, C., (1986). Plasma exchange and acyclovir in Behçet's disease. *Journal francais d' ophtalmologie*.9(1), p.15-22.

Bras, J., Uminski, K., Ponnampalam, A., (2018). Cold agglutinin disease complicating management of aortic dissection. *Transfusion and Apheresis Science*.57(2), p.236-238.

Brenton, N., Banwell, B., (2016). Therapeutic Approach to the Management of Pediatric Demyelinating Disease: Multiple Sclerosis and Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Journal of Neurotherapeutics*.13(1).p.84-95.

Camarata, M., Houn-Hahn, S., (2017). The Genetics of Wilson Disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 142, p.19-34.

Compston, A., Coles, A., (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*. 372(9648), p. 1502-1517.

Coppo, P., Bussel, A., Charrier, S., Adrie, C., Galicier, L., Boulanger, E., Veyradier, A., Leblanc, T., Alberti, C., Azoulav, E., Le Gall, JR., Schlemmer, B., (2003), High – dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura .hemolytic – uremic syndrome. *Baltimore Medicine*, 82(1), p.27-38.

- Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y. T., Cantor, F., Cornblath, D. R., & Rae Grant, A., (2011) Evidence based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of neurology. *Neurology*, 76(3), p.294-300.
- Darras, B., Jones, R., Ryan, M., and De Vito, D., (2015) *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A clinician's Approach*. New York. Academic Press.
- Dau, P., Petajan, J., Johnson, K., Panich, H.S., Bornstein, M.B. (1980) Plasmapheresis in multiple sclerosis, *Journal of Neurology*, 30(10).
- Erkurt, MA., Berber, I., Berktaş, HB., Kuku, I., Kaya, E., Koroglu, M., Nizam, I., Bakırhan, FA., Ozgul, M., (2015). Life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange..*Transfusion and Apheresis Science* 52(2), p.194-198.
- Faissner, S., Nikolayczik, J., Chan, A., Hellwiq, K., Gold, R., Yoon, MS., Haghikia, A., (2016). Plasmapheresis and immunoabsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses. *Journal of Neurology*, 263(6), p. 1092-1098.
- Sayani, F., Abrams, C., (2015), How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura.*Blood, Ash publications*, 125(25), p.3860-3867.
- Ferrelli, C., Gasparini, G., Parodi, A., Cozzani, E., Rongioletti, F., Atzori, L., (2017). Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*.53, p.306-336.
- Filipov, JJ., Zlatkov, BK., Dimitrov, EP., (2018). Plasma Exchange in Clinical Practice.*Plasma Medicine – Concepts and Clinical Applications ebook*. <https://www.intechopen.com/books/>
- Franchini, M., Mannuccio Mannucci, P., (2008), Advantages and limits of ADAMS13 testing in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Blood Transfusion*, 6(3), p.127-135.
- Furukawa, M., Kaji, K., Masuda, H., Ozaki, K., Asada, O., Koizumi, A., Kubo, T., Nishimura, N., Sawada, Y., Takeda, K., Mashitani, T., Kubo, M., Amano, I., Ootani, T., Ohbayashi, C., Murata, M., Ann, T., 4 Mitoro, A., Yoshiji, H., (2017). Severe Aplastic Anemia following Parvovirus B19-Associated Acute Hepatitis. *Hindawi, case report in hepatology*, 1.
- Garraud, O., (2019) Types of fresh plasma with focus on therapeutic plasma exchange. *Transfusion and Apheresis Science*. 58(3), p. 258-261.
- Gerhardt, R.E., Ntoso, K.A., Koethe, J.D., Lodge, S., Wolf, C.J., (1992) Acute plasma separation with hemodialysis equipment.*Journal of American Society of Nephrology*. 2(9), p.1455-8.
- Gkogkolou, P., Ehrchen, J., Goerge, T., (2017). Severe antiphospholipid antibody syndrome - response to plasmapheresis and rituximab *Journal of Dermatological Treatment*.28(6), p.564-566
- Granfortuna, J., (2019), The many faces of thrombotic microangiopathies, *Journal of Blood Disorders & Transfusion*, 10(2), p.422-433.

- Gurland, H.J., Lysaght, M.J., Samtleben, W., Schmidt, B., (1984) A comparison of centrifugal and membrane-based apheresis formats. *The International Journal of Artificial Organs*.7(1), p.35-8.
- Harada, T., Miyazaki, M., Ozono, Y., Sasaki, O., Shiohita, K., Kohno, S., Nishikido, M., Saito, Y., Taguchi, T., (1998).Therapeutic apheresis for renal diseases.*Journal of Therapeutic Apheresis*. 2(3), p. 193-198.
- Harden, J.L., Krueger, J.G., Bowcock, A.M., (2015). The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 64, p. 66–73.
- Harris, E., Meiselman, H., Moriarty, P., Weiss, J., (2017). Successful Long-Term (22 Year) Treatment of Limited Scleroderma Using Therapeutic Plasma Exchange: Is Blood Rheology the Key?*Journal of Clinical Hemorheology and Microcirculation*,65(2), p.131-136.
- Harris, E., Meiselman, H., Moriarty, P., Metzger, A., (2016). Therapeutic Plasma Exchange for the Treatment of Raynaud's and Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Poster at the American College of Rheumatology meeting, Washington DC*, 68(10).
- Hochstetler, L., Flanigan, M., Lager, D., (1994), Transplant – Associated Thrombotic Microangiopathy: The Role of IgG Administration as Initial Therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, 23(3), p.444-450.
- Hovingh, G., Davidson, M., Kastelein, J., O'Connor, A., (2013).Diagnosis and treatment of familial hyper cholesterolaemia, *European Heart Journal*.34(13), p.962-971.
- Jordan, A., Freimer, M., (2018). Recent advances in understanding and managing myasthenia gravis. *F1000Research, eCollection* 2018.7, 1727.
- Kaplan, A., (2008) Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum. *AmericanJournalofKidneyDiseases*, 52(8), p.1180-1196.
- Kavanagh, D., Goodship, T., (2011), Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Genetic Basis, and Clinical Manifestations, *Acquired Hematopoietic Disorders: Complement – Mediated Blood Disorders*, 1(1), p.15-20.
- Keating, G.M., (2013), Eculizumab: a review of its use in atypical uremic syndrome.*Drugs*. 73(18), p. 2053-66.
- Kesselring, J., Miller, D., Robb, S., Kendall, B., (1990). Acute disseminated encephalomyelitis: MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain, Journal of Neurology*. 113(2), p. 291-302.
- Kim, W., Shim, Y., Choi, S.,Kim, S.,Kim, H., Lim, B.,Hwang, H., Choi, J., Kim, K.,Chae, J., (2019), Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Plasmapheresis or cyclosporine can be good treatment options in refractory cases. *Neuromuscular Disorders - NMD*. 29(9), p.684-692.
- Kirsh, B.M., Lam, N., Layden, T.J., WileyTE., (1995). Diagnosis and management of fulminant hepatic failure.*Comprehensive therapy*. 21(4), p. 166-171.
- Krishnan, R., Coulthard, M., (2007).Minimising changes in plasma calcium and magnesium concentrations during plasmapheresis.*Pediatric Nephrology*. 22(10), p.1763-6.

- Kress, J., Hall, J., (2014), ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *The New England Journal of Medicine*, 370, 1626-1635.
- Kozek-Langenecker, S., Sorensen, B., Hess, JR., Spahn, DR., (2011). Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate a systematic review. *Critical Care Journal*, 15(5), p. R239.
- La Manna, G., Donati, G., (2018). Coupled plasma filtration absorption: a multipurpose extracorporeal detoxification therapy. *Blood Purification*, 46(1), p.228-238.
- Laurence, J., (2012), Atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS: making the diagnosis. *Clinical Advances in Hematology and oncology*, 10(10), p.1-12.
- Lin, C., Jeng, J., Yip., (2004). Plasmapheresis in acute disseminated encephalomyelitis. *Journal of Clinical Apheresis*.19(3), p.154-159.
- Loirat, C., Garnier, A., Sellier-Leclerc, AN., Kwon, T., (2010), Plasmapheresis in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36(6), p.673-681.
- Lu, R., Keilson, G., (2006). Combination regimen of methylprednisolone, IV immunoglobulin, and plasmapheresis early in the treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Journal of Clinical Apheresis*.21(4), p.260-265.
- Madore, F., (2002). Plasmapheresis: Technical aspects and indications. *Critical Care Clinics*.18(2), p.375-392.
- Mahr, A., Chaigne-Delalande, S., De Menthon, M., (2012). Therapeutic plasma exchange in systemic vasculitis: an update on indications and results. *Clinical Therapeutics*.24(3), p.261-266.
- Makris, M., Van-Veen, JJ., Tait, CR., Mumford, AD., Laffan, M., (2013). Guidelines on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents, *British committee for standards in Haematology*, 160, p. 35-46.
- Malchesky, P.S. (2015) Therapeutic Apheresis: Why? *Therapeutic Apheresis and Dialysis Journal* 19(5), p.417-26.
- Masi, AT., (1980). Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Journal of Arthritis & Rheumatology*, 23(5), p.581-590.
- McGonigle, M., Tobian, A., Zink, J., King, K., (2017). Perfect storm: Therapeutic plasma exchange for patient with thyroid storm. *Journal of Clinical Apheresis*.33(1), p.113-116.
- McLeod, B., (2006). Therapeutic apheresis: use of human serum albumin, fresh frozen plasma and cryosupernatant plasma in therapeutic plasma exchange. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 19(1), p.157-167.
- Mokrzycki, M., Balogun, R., (2011). Therapeutic apheresis: a review of complications and recommendations for prevention and management. *Journal of Clinical Apheresis*.26(5), p.243-248.
- Mokrzycki, M., Kaplan, A., (1994). Therapeutic Plasma Exchange: Complications and Management. *American Journal of Kidney Diseases*.23(6), p.817-827.

- Motomura, M., Hamasaki, S., Nakane, S., Fukuda, T., Nakao, YK., (2000), Apheresis Treatment in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Journal of Therapeutic Apheresis*.4(4), p.287-290.
- Moscovici, Y., Furst, D., (2003). Plasmapheresis in rheumatic diseases in the 21st century. Take it or leave it?, *Current Opinion in Rheumatology*, 15(3), p.197-204.
- Muller-Deile, J., Schiffer, L., Hiss, M., Haller, H., Schiffer, M., (2015). A new rescue regimen with plasma exchange and rituximab in high-risk membranous glomerulonephritis. *European Journal of Clinical Investigation*, 45(12), p.1260-1269.
- Neuwelt, M., Daikh, D., Linfoot, J., Pfister, D., Young, R., Webb, R., London, S., (1997). Catastrophic antiphospholipid syndrome. Response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis and Rheumatology*.40(8), p.1534-1539.
- Newsom-Davis, J., Murray, N., (1984). Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Journal of Neurology*.34(4).
- Nguyen, T.C., Kiss, J.E., Goldman, J.R., Carcillo, J.A. (2012) The role of plasmapheresis in critical illness, *Critical Care Clinician*, 28(3), p.453-468.
- Ortiz-Salas, P., Valez-Van-Meerbeke, A., Galvis-Gomez, CA., Rodriguez, Q., Jesus, H., (2016). Human Immunoglobulin versus plasmapheresis in Guillain – Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: a Meta-analysis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 18(1), p.1-11.
- [Özdemir, Z.](#), [Bör, O.](#), [Dinleyici, E.](#), Kyril, E., (2017). Plasmapheresis in a child with cold antibody autoimmune hemolytic anemia: case report. *Turk Pediatri Arsivi*. 52(3), p. 169-172.
- Padmanabhan, A., Connelly-Smith, L., Aqui, N., Balogun, R.A., Klingel, R., Meyer E. (2019) Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis* 34(3), p.171-354.
- Parihar, R., Hull, S., (2019). Navigating thyroid storm: The role of plasmapheresis in a patient also needing urgent aortic valve replacement surgery. *21st European Congress of Endocrinology*, Lyon, France.
- Patten, E. (1986) Therapeutic plasmapheresis and plasma exchange. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 23(2), p. 147-75.
- Pereira, A., Mazzara, R., Monteagudo, J., Sanz, C., Puig, L., Martinez, A., Ordinas, A., Castillo, R., (1996), Thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Annals of Hematology*, 7(6), p.319-323.
- Pham, H.P., Schwartz, J., Cooling, L., Hofmann, J.C., Kim, H.C., Morgan, S., & Wu, Y. (2016) Report of the ASFA apheresis registry study on Wilson's disease. *Journal of clinical apheresis*, 31(1), p.11-15.
- Plasma Protein Therapeutics Association - PPTA (2009) Retrieved 8-22-2009), <https://www.pptaglobal.org/plasma>, προσπελάστηκε την 20-01-2020.
- Prendecki, M., Pusey, C., (2019), Plasma exchange in anti-glomerular basement membrane disease. *La Presse Médicale*. 48(11), p.328-337.

- Qureshi, H., Khan, H., (2017). Plasmapheresis; An experience in blood bank of tertiary care hospital in Peshawar. *The Professional Medical Journal*.24(6), p.855-858.
- Raizman, MB., Foster, CS, (1989). Plasma exchange in the therapy of Behçet's disease. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmologie*.224(4), p.360-363.
- Rallis, J., Kalaitzaki, S., Papageorgiou, E., Filippidou, S., Katsoulakou, S., (2012). Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Scientific Chronicles*.17(3), p.139-145.
- Ranganathan, D., John, GT., (2019). Therapeutic Plasma Exchange in Renal Disorders. *Indian Journal of Nephrology*.29(3), p.151-159.
- Ruggenti, P., Remuzzi, G., (1996), The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *European Journal of Hematology*, 56(1), p.191-207.
- Rupp, C., Weiss, KH., (2019), Other Treatment Regimens and Emerging Therapies. Wilson Disease. Pathogenesis, Molecular, Mechanisms, Diagnosis, Treatment and Monitoring, Academic Press.p.217-220/
- Scarpato, S., Tirri, E., Neclerio, C., Moscato, P., Salvati, G., (2007). Plasmapheresis in cryoglobulinemic neuropathy: a clinical study. *Digestive and Liver Disease, Elsevier*.39(1), p.36-37.
- Schutt, RC., Ronco, C., Rosner, MH., (2012). The role of therapeutic plasma exchange in poisonings and intoxications. *EuropePMC*. 25(2), p. 201-206.
- Schwartz, J., Padmanabhan, A., Aqui, N., Balogun, R., Connelly-Smith, L., Delaney, M., Dunbar, N.M., Witt, V., Shaz, B.H. (2016) Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis* 34(3), p.149-162.
- Shtalrid, M., Shvidel, L., Vorst, E., Weinmann, E., Berrebi, A., Sigler, E. (2006), Post-Transfusion Purpura: A Challenging Diagnosis. *The Israel Medical Association Journal*, 8(1), p.672-674.
- Siami, GA., Siami, FS. (2001) Membrane plasmapheresis in the United States: a review over the last 20 years. *Ther Apher*. 5(4), p.315-320.
- Silberstein, L.E., Naryshkin, S., Haddad, J.J., Strauss, J.F., (1986). Calcium homeostasis during therapeutic plasma exchange. *Journal of AABB Transfusion*.26 (2), p.151-155.
- Stone, M.J., (2009),Waldenström's Macroglobulinemia: Hyperviscosity Syndrome and Cryoglobulinemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma& Leukemia*.9(1),p.97-99.
- Trávníková, M., Gumulec, J., Kořístek Z, Navrátil, M., Janáč, M., Pelková, J., Šurán, P., Doležalková, E., Šimetka, O.,(2017). HELLP syndrome requiring therapeutic plasma exchange due to progression to multiple organ dysfunction syndrome with predominant encephalopathy, respiratory and renal insufficiency. *Ceska GynekolSummer*, 82(3), p.202-205.
- Tanabe, K., (2007). Double – Filtration Plasmapheresis. *Journal of Transplantation*. 84(12S), p.S30-S32.

Tumlin, JA., Madaio, MP., Hennigar, R., (2004). Idiopathic IgA Nephropathy: Pathogenesis, Histopathology and Therapeutic Options. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2(5), p. 1054-1061.

Vogl, U., Leitner, G., Dal-Bianco, A., Bojic, M., Mitterbauer, M., Rabitsch, W., Kalhs, P., Schulenburg, A., (2016), Complete neurologic and cognitive recovery after plasmapheresis in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Wiener Klinische Wochenschrift*.128(9-10), p384-6.

Voinov, VA., Karchevsky, KS., Isaulov, OV., (2019). Plasmapheresis in the treatment of antiphospholipid syndrome. *Jacobs Journal of Allergy and Immunology*. 6(1), p.28

Wallace, D.J. (1999) Apheresis for lupus erythematosus. *Lupus*, 8, (3) p.174–180

Wendahl, A., Kanazi, G., Abd-Elseyed, A., (2019). Scleroderma. *Pain Book*, Springer Editions. p.1219-1222.

Williams, M.E., Balogun, R.A. (2014) Principles of Separation: Indications and Therapeutic Targets for Plasma Exchange. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 9(9), p. 181-190.

Winters, J..(2012) Plasma exchange, concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology*, 7-12.

Young, N., Klein, H., Griffith, P., Nienhuis, A., (1983). Adtrial of immunotherapy in aplastic anemia and pure red cell aplasia. *Journal of Clinical Apheresis*.1(2), p.95-103.

Zipfel, P., Skerka, C., (2009), Complement regulators and inhibitory proteins. *Nature Reviews Immunology*, 9(1), p.729-740.